

**DIFFERENTIALDIAGNOSE VON
NEONATALER HEPATITIS UND
KONGENITALER GALLENGANGSATRESIE
MIT HILFE DES
 H_2O_2 -IN-VITRO-HÄMOLYSE-TESTS**

Karl Schneider

1976

AUS DER KINDERKLINIK I. DR.-VON-HAUNERSCHEN KINDERSPITAL
DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Professor Dr. med. Klaus Betke

DIFFERENTIALDIAGNOSE VON NEONATALER HEPATITIS UND
KONGENITALER GALLENGANGSATRESIE MIT HILFE DES
 H_2O_2 -IN-VITRO-HÄMOLYSE-TESTS

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Karl Schneider

aus München

1976

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereiches Medizin
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Klaus Betke

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. Heinz Spiess

Dekan: Prof. Dr. med. Wolfgang Spann

Tag der mdl. Prüfung: 27.4.1976



DISSERTATIONS- UND FOTODRUCK FRANK oHG
8 München 2, Gabelsbergerstraße 15, Tel. 2 8 0 9 0 9 0

INHALTSVERZEICHNIS

1. Einleitung
 - 1.1. Allgemeine Problematik
 - 1.2. Spezielle Fragestellung
2. Patienten
3. Ernährung und therapeutische Maßnahmen
4. Diagnostische Maßnahmen
 - 4.1. Serologische Untersuchungen
 - 4.2. Serumchemische und hämatologische Untersuchungen
 - 4.3. H_2O_2 -in-vitro-Hämolyse-Test
 - 4.4. Quantitativer J^{131} -Bengalrosa-Exkretions-Test
 - 4.5. Prä- und intraoperative Leberbiopsie, Probelaaparotomie und intraoperative Cholangiographie
5. Material
6. Methoden
 - 6.1. H_2O_2 -in-vitro-Hämolyse-Test
 - 6.2. Quantitativer J^{131} -Bengalrosa-Exkretions-Test
 - 6.3. Serumchemische und hämatologische Untersuchungen
7. Prinzip der verwandten Methoden
 - 7.1. H_2O_2 -in-vitro-Hämolyse-Test
 - 7.2. Quantitativer J^{131} -Bengalrosa-Exkretions-Test
8. Ergebnisse
 - 8.1. H_2O_2 -in-vitro-Hämolyse-Test bei Neugeborenen und Säuglingen ohne Galleabflußstörung
 - 8.1.1. H_2O_2 -in-vitro-Hämolyse bei termingerecht geborenen Neugeborenen und Säuglingen
 - 8.1.2. H_2O_2 -in-vitro-Hämolyse bei Frühgeborenen

- 8.1.3. H_2O_2 -in-vitro-Hämolyse bei Säuglingen mit infektiösen und hämatologischen Erkrankungen
- 8.1.4. H_2O_2 -in-vitro-Hämolyse bei Frühgeborenen mit hämolytischer Anämie
- 8.2. Differentialdiagnostische Untersuchungen bei Säuglingen mit kongenitaler Gallengangs-atresie, neonataler Hepatitis und "cholestatischen Erkrankungen" unterschiedlicher Ursache
 - 8.2.1. Anamnestische Angaben
 - 8.2.2. Serumchemische Leberfunktionswerte
 - 8.2.2.1. Serum-Bilirubin
 - 8.2.2.2. Serum-Transaminasen, Serum-AP, Serum-LAP
 - 8.2.3. H_2O_2 -in-vitro-Hämolyse-Test bei der Differentialdiagnose bei Säuglingen mit Galleabflußerkrankungen
 - 8.2.3.1. Präoperative Serienbestimmungen
 - 8.2.3.2. H_2O_2 -in-vitro-Hämolyse unter Tocopherolbelastung bei Gallengangsatresie und neonataler Hepatitis
 - 8.2.3.3. H_2O_2 -Hämolyse und Leberfunktionsproben
 - 8.2.3.4. Postoperative Serienbestimmung der H_2O_2 -Hämolyse und Leberfunktionswerte bei Gallengangsatresie
 - 8.2.3.5. H_2O_2 -in-vitro-Hämolyse und J^{131} -Bengalrosa-Exkretions-Test im Vergleich
- 9. Diskussion
 - 9.1. H_2O_2 -in-vitro-Hämolyse bei Neugeborenen und Säuglingen ohne Galleabflußstörung
 - 9.1.1. H_2O_2 -in-vitro-Hämolyse bei zum Termin geborenen Neugeborenen und Säuglingen
 - 9.1.2. H_2O_2 -in-vitro-Hämolyse bei Frühgeborenen
 - 9.1.3. H_2O_2 -in-vitro-Hämolyse bei Frühgeborenen mit hämolytischer Anämie

- 9.1.4. H_2O_2 -in-vitro-Hämolyse bei Säuglingen mit hämatologischen und infektiösen Erkrankungen
- 9.2. Untersuchungen zur differentialdiagnostischen Unterscheidung von Gallengangsatresie und neonataler Hepatitis
 - 9.2.1. Anamnestic Angaben und physikalische Zeichen
 - 9.2.1.1. Ikterus und Acholie
 - 9.2.1.2. Klinischer Verlauf
 - 9.2.2. Serumchemische Leberfunktionswerte
 - 9.2.2.1. Präoperative Serum-Bilirubin-Bestimmungen
 - 9.2.2.2. Präoperative Serum-AP bzw. Serum-LAP-Bestimmungen
 - 9.2.2.3. Präoperative Bestimmungen der Serum-Transaminasen
 - 9.2.2.4. Weitere präoperative serumchemische und hämatologische Laborwerte
 - 9.2.3. H_2O_2 -in-vitro-Hämolyse-Test bei der Differentialdiagnose von Gallengangsatresie und neonataler Hepatitis
 - 9.2.3.1. Einschränkungen in der differentialdiagnostischen Anwendung
 - 9.2.3.2. Präoperative Serienbestimmungen der H_2O_2 -in-vitro-Hämolyse
 - 9.2.3.3. H_2O_2 -in-vitro-Hämolyse unter Tocopherol-Belastung
 - 9.2.3.4. Beziehung zwischen H_2O_2 -in-vitro-Hämolyse und Leberfunktionswerten
 - 9.2.4. Quantitativer J^{131} -Bengalrosa-Exkretions-Test bei Gallengangsatresie und Hepatitis, Beziehung zum H_2O_2 -in-vitro-Hämolyse-Test
- 10. Zusammenfassung
- 11. Anhang
 - 11.1. H_2O_2 -in-vitro-Hämolyse-Werte von termingerecht geborenen Neugeborenen

- 11.2. H_2O_2 -Hämolyse-Werte von sieben Erwachsenen
- 11.3. H_2O_2 -Hämolyse-Werte und hämatologische Untersuchungsergebnisse von Frühgeborenen
- 11.4. H_2O_2 -Hämolyse-Werte von Säuglingen mit infektiösen und hämatologischen Erkrankungen
- 11.5. H_2O_2 -Hämolyse- und J^{131} -Bengalrosa-Exkretions-Werte von Säuglingen mit Gallengangsatresie und neonataler Hepatitis bzw. "cholestatischen Erkrankungen"
- 11.6. Serumchemische und hämatologische Untersuchungsergebnisse von Säuglingen mit Galleabflußerkrankungen

12. Literaturverzeichnis

Lebenslauf

1. Einleitung

1.1. Allgemeine Problematik

Die Differentialdiagnose "kongenitale Gallengangs-atresie und neonatale Hepatitis" innerhalb der ersten zwölf Lebenswochen ist bis heute ein ungelöstes Problem. Anamnestiche Angaben bezüglich des Beginns des Ikterus und des Auftretens acholischer Stühle sind meist unzuverlässig (Kaye (44)) und lassen zudem vom Zeitpunkt her gesehen keinerlei differentialdiagnostische Rückschlüsse zu (Benett (5)). Auch die physikalische Untersuchung bringt nicht weiter. Serienbestimmungen von Serum-Bilirubin, Serum-Enzymen und der Plasmaproteine sind, von seltenen Ausnahmen abgesehen, zur Diagnosestellung nicht geeignet (Brent (10), Hsia (37), Thaler (95)). Selbst die histologische Untersuchung aus Leberstanzzyllindern ist nicht immer verlässlich (Brent (10), Gellis (21), Silverberg (85), Thaler (95), Porter (70)). Infolge der Unbrauchbarkeit der oben genannten diagnostischen Maßnahmen können bisher einzig die rechtzeitige Probelaparotomie und das intraoperative Cholangiogramm die korrekte Diagnose sichern (Harris (33), Schnug (78), Swenson (89)). Ein solches Vorgehen im Falle einer aktiven, cholestatischen Hepatitis führt wesentlich häufiger zur Entwicklung einer sekundären biliären Cirrhose als bei nicht laparotomierten Patienten (Bennett (5), Gellis (22), Lawson (51), Thaler (93, 94, 95)). Andererseits verschlechtert die über den dritten Lebensmonat hinausgeschobene Probelaparotomie bei operablen Fällen von extrahepatischer Gallengangsatresie die Prognose deswegen erheblich, weil schon gegen Ende der sechsten bis achten Lebenswoche mit dem Übergang in eine sekundäre cholangitische Cirrhose gerechnet werden muß (Christy (15), Kassai (43), Moore (62), Swenson (89)).

Die korrekte, so früh wie möglich gestellte, präoperative Diagnose ist deswegen von besonderer Wichtigkeit.

In früheren Studien wurde wiederholt die Brauchbarkeit des quantitativen J^{131} -Bengalrosa Exkretionstestes zur Sicherung der Diagnose untersucht (Bennet (5), Brent (10), Ghadimi (24), Lüders (55), Sharp (80), Thaler (95), White (99)). Berichte über die Anwendung des Peroxid-Hämolyse-Testes zur Differentialdiagnose von neonataler Hepatitis und kongenitaler Gallengangsatresie (Lubin (53), Melhorn (60)) veranlaßten die vorliegende Untersuchung.

1.2. Spezielle Fragestellung

Sinn und Zweck dieser Untersuchung waren, die Ergebnisse von Lubin und Melhorn kritisch zu überprüfen, ferner die differentialdiagnostische Brauchbarkeit des H_2O_2 -in-vitro-Hämolyse-Testes im Vergleich zum quantitativen J^{131} -Bengalrosa-Exkretionstest zu untersuchen und beeinflussende Faktoren, wie Alter, Tragzeit, Krankheiten herauszustellen. Die Fragestellungen waren demnach:

Ist der H_2O_2 -in-vitro-Hämolyse-Test eine zuverlässige Labormethode?

Ab welchem Alter und bei welchen Krankheiten ist eine gesteigerte H_2O_2 -Hämolyse nachweisbar?

Ist der Test zur präoperativen Differenzierung von neonataler Hepatitis und kongenitaler Gallengangsatresie geeignet?

In welchen Fällen und wie häufig versagt er?

Erlaubt der Test eine Aussage bezüglich der Prognose?

Wie verhalten sich H_2O_2 -Hämolyse-Test und quantitativer J^{131} -Bengalrosa-Exkretionstest zueinander?

2. Patienten

Die Untersuchungen wurden ausschließlich an Patienten der Universitäts-Kinderklinik im Dr.-von-Haunerschen Kinderspital München vorgenommen. Zu diesem Zweck wurden die Patienten in vier Gruppen eingeteilt:

74 zum Termin geborene Neugeborene und Säuglinge im Alter von 2 bis 70 Tagen, die wegen verschiedener Erkrankungen aufgenommen worden waren, deren Krankheiten aber keine Beeinflussung des Peroxid-Hämolyse-Testes erkennen ließen,

13 Säuglinge mit Krankheiten, die den H_2O_2 -in-vitro-Hämolyse-Test beeinflussten, mit einem Testalter von 9 bis 49 Tagen,

25 Frühgeborene mit einem Gestationsalter von 28 bis 38 Schwangerschaftswochen,

16 Säuglinge mit der Verdachtsdiagnose neonatale Hepatitis bzw. kongenitale Gallengangsatresie mit einem Testalter von 4 bis 99 Tagen.

Als Kontrolle dienten 7 gesunde, im Labor tätige Erwachsene mit einem Durchschnittsalter von 25 Jahren.

3. Ernährung und therapeutische Maßnahmen

Die Säuglinge wurden mit Hippon I (Fa. Hipp, Pfaffenhofen - 0,8 mg Vitamin E, 0,6 mg Eisen-II/100 ccm) ernährt. Frühgeborene kamen mit Nan (Fa. Nestle - 0,26 mg Vitamin E/100 ccm) bzw. mit Nidina (Fa. Nestle - 1,05 mg Vitamin E/100 ccm) zur Aufzucht. Bei Frühgeborenen wurde in der sechsten bis achten Lebenswoche mit der Eisenprophylaxe (Ferrosanol-Trpf., 3 x 2 Trpf. tgl.) begonnen.

Die Ernährung der Säuglinge, die an Enteritis, Sepsis und Verschlußikterus erkrankt waren, bestand in Tee, Reisschleim und Eledon. Die an einer Sepsis erkrankten Säuglinge wurden entsprechend dem Erreger antibiotisch bzw. antimykotisch behandelt. Bei drei Säuglingen der Gruppe II und bei zwei Frühgeborenen der Gruppe III wurden wegen Blutgruppen-Inkompatibilität Austauschtransfusionen vorgenommen. Ferner wurden fünf Neugeborenen aus der Gruppe III wiederholt Erythrozyten-Konzentrate zugeführt. Bei zwei Säuglingen der Gruppe IV war wegen AO-Inkompatibilität ein Blutaustausch notwendig geworden. Fünf Säuglingen mit Gallengangsatresie wurden postoperativ gewaschene Erythrozyten, je nach Schweregrad der Anämie, zugeführt.

4. Diagnostische Maßnahmen

Folgende Untersuchungen wurden routinemäßig bei allen Patienten der Gruppe IV vorgenommen:

4.1. Serologische Untersuchungen

Serologische Untersuchungen auf Lues, Toxoplasmose, Listeriose, Cytomegalie, Herpes simplex und Röteln. Die Untersuchung auf Australia-Antigen erfolgte in acht Fällen.

4.2. Serumchem. und hämatolog. Untersuchungen

Serienbestimmungen in wöchentlichen Intervallen von Serum-Bilirubin, Serum-GOT, Serum-GPT, Serum-AP, Urin-Bilirubin bzw. Urin-Urobilinogen, Blutbild-Kontrollen, prä- und postoperative Bestimmungen der Plasma-Proteine und des Quick-Index. Die Serum-LAP wurde präoperativ nicht in allen Fällen bestimmt.

4.3. H_2O_2 -in-vitro-Hämolyse-Test

Die H_2O_2 -in-vitro-Hämolyse wurde bei allen Säuglingen der Gruppen I - III einmal, gelegentlich auch öfter, bestimmt. Bei allen Säuglingen der Gruppe IV wurden sowohl prä- als auch postoperativ wiederholt H_2O_2 -in-vitro-Hämolyse-Tests durchgeführt, bei sechs Säuglingen nach fünf- bis sieben-tägiger Tocopherol-Belastung.

4.4. Quantitativer J^{131} -Bengalrosa-Exkretions-Test

Der quantitative J^{131} -Bengalrosa-Exkretions-Test wurde an acht Säuglingen präoperativ, an dreien postoperativ durchgeführt. Bei drei Säuglingen wurde vor der Probelaparotomie ein Leberszintigramm mit J^{131} -Bengalrosa angefertigt.

4.5. Prä- und intraoperative Leberbiopsie, Probelaparotomie und intraoperative Cholangiographie

Präoperative Leberblindpunktionen wurden an 13 Säuglingen vorgenommen. Zehn Säuglinge wurden probelaparotomiert. Hierbei wurde jeweils eine Leberkeilexzision vorgenommen und ein intraoperatives Cholangiogramm angefertigt. Bei sieben Säuglingen mit Gallengangsatresie wurde die Operation nach Kassai versucht.

5. Material

Zur Ausführung des H_2O_2 -in-vitro-Hämolyse-Tests wurden folgende Reagenzien verwendet, welche ausnahmslos von der Fa. Merck, Darmstadt, stammten.

1. NaCl
2. Na₂HPO₄
3. KH₂PO₄
4. α -d, 1-Tocopherol
5. α -d, 1-Tocopherolacetat
6. H₂O₂ 30-%ig

Zur Durchführung der Untersuchungen wurden folgende Geräte verwendet:

1. Analysenwaage
2. pH-Meter (Radiometer, Kopenhagen; "expanded 10 x", 20°C; Eichpuffer, pH = 6,5)
3. Spektrophotometer (Fa. C. Zeiss, PM Q II 53912; My Q III; S; O)
4. Küvetten mit der Schichtdicke von 10 mm und einem Volumen von 1000 mm³
5. Wasserbad mit automatischer Regulierung der Wassertemperatur (Fa. Kottermann)
6. Beckmann-Thermometer (Fa. Haake, Berlin)
7. Kühlzentrifuge (Temperatureinstellung 0 - 4°C, 2500 U/min)
8. Pipetten (5 ml, 2 ml, 1 ml, 0,5 ml, 0,2 ml, 0,1 ml)
9. Szintillations-Zähler (Fa. Friesseke & Hapner, Erlangen-Bruck)
10. Zentrifugengläser (Durchmesser 1,25 cm, Länge 9,50 cm)
11. Pasteur-Pipetten, Länge 150 mm
12. Mixgerät
13. Parafilm

6. Methoden

6.1. H₂O₂-in-vitro-Hämolyse-Test

Der H₂O₂-in-vitro-Hämolyse-Test wurde in modifizierter Form nach der Methode von Nitkowski et al. durchgeführt (Nitkowski (65), Rose (72), Lubin (53)).

1. 1 ml Kopfenen- bzw. Cubitalvenenblut wurde im EDTA-Röhrchen gesammelt. Bis zum Testbeginn wurden die Blutproben im Kühlschrank aufbewahrt. Sofort nach der Blutabnahme, spätestens jedoch nach drei Stunden, wurde mit dem Test begonnen.
2. Die Erythrozyten wurden dreimal mit dem fünffachen Volumen 0,9-%-iger Kochsalzlösung bei 4°C gewaschen.
3. Es wurde dann eine 4-%-ige Erythrozyten-Suspension mit 20 mM Phosphatpuffer in 0,9-%-iger NaCl-Lösung mit einem pH von 7,4 hergestellt: 0,2 ml Erythrozyten + 4,8 ml Phosphat-Puffer, bzw. 0,1 ml Erythrozyten + 2,4 ml Phosphat-Puffer.
4. Zu drei Proben von jeweils 0,25 ml der 4-%-igen Erythrozyten-Suspension wurden jeweils 0,25 ml einer frisch hergestellten 2-%-igen H_2O_2 -Lösung in oben angegebenem Phosphatpuffer zugegeben. Zusätzlich wurden zwei Proben von wieder jeweils 0,25 ml der 4-%-igen Erythrozyten-Suspension ohne H_2O_2 -Zusatz hergestellt. Die Zentrifugengläser wurden daraufhin mit Parafilm verschlossen.
5. Danach wurden die Proben drei Stunden lang im Wasserbad bei einer Temperatur von 37° C inkubiert. Die Temperatur wurde während der Inkubationszeit mehrfach mit einem Beckmann-Thermometer kontrolliert.
6. Nach der Inkubationszeit wurden zum dreifachen Testansatz jeweils 4,50 ml Puffer, zu der ersten Probe ohne H_2O_2 -Zusatz 4,75 ml Puffer und zu der zweiten Probe ohne H_2O_2 -Zusatz 4,75 ml Aqua dest. zugegeben.

7. Die Röhrchen wurden mehrmals geschüttelt und fünf Minuten bei 2500 U/min bei 4°C in der Kühlzentrifuge zentrifugiert.
8. Anschließend wurde der Überstand mit Pasteur-Pipetten abgehoben.
9. Danach erfolgten die Messungen der Extinktionen im Überstand im Spectrophotometer bei 540 nm. Die prozentuale H_2O_2 -Hämolyse der Erythrozyten errechnet sich wie folgt:

$$H_2O_2\text{-in-vitro-Hämolyse (\%)} = \frac{E_m - E_o}{E_{\max}} \cdot 100$$

E_m = $\bar{x}$ aus E_1 , E_2 , E_3 ; Proben mit H_2O_2 -Zusatz

E_o = Leerwert; Spontan-Hämolyse ohne H_2O_2 -Zusatz

$E_{\max}$ = 100%-Hämolyse; Aqua dest. Zugabe.

Die prozentuale Abweichung der Einzelextinktionen E_1 , E_2 , E_3 von E_m bei 200 Dreifach-Bestimmungen betrug $3,35 \pm 2,83$ %. Abweichungen der Einzelmessungen von mehr als 10 % vom Mittelwert $\bar{x}$ wurden nicht verwendet.

6.2. Quantitativer J^{131} -Bengalrosa-Exkretions-Test

Der quantitative J^{131} -Bengalrosa-Exkretions-Test wurde folgendermaßen durchgeführt:

1. Es wurden drei Mikro-Curie "Bengal-Rosa" (J^{131} -Tetrachlortetraiodofluoreszin) in eine Schädelhautvene injiziert. Um sicher zu sein, daß keine Aktivität im Injektionssystem ("Perfusionssystem" 0,7 mm, Braun-Melsungen) hängen bleibt, wurden 4 ml 0,9%-ige NaCl-Lösung nachinjiziert, und damit das Injektionssystem durchgespült.
2. Im Anschluß daran wurde der Stuhl zusammen mit den Papierwindeln über einen Zeitraum von 48 Stunden gesammelt.

3. Der Urin wurde in einen Urin-Auffangbeutel abgeleitet, um zu verhindern, daß sich Urin und Stuhl mischten.
4. Das Stuhlsammelgefäß wurde nach Ablauf der Sammelperiode mit Wasser auf einen Liter bzw. bei größeren Stuhlmengen auf 1,5 Liter aufgefüllt.
5. Mit einem Mixgerät wurde eine feine, wässrige Stuhldispersion hergestellt.
6. Von dieser Stuhldispersion wurden 10 Proben zu je 1,5 ml nach nochmaligem Durchrühren entnommen.
7. Dann erfolgte die Messung der Aktivität der Proben im Szintillationszähler.
8. Zur Feststellung der injizierten Aktivität wurden drei Mikro-Curie "Bengal-Rosa" in 1 bzw. 1,5 Litern Wasser gelöst, hiervon in gleicher Weise 10 Proben zu je 1,5 ml entnommen und deren Aktivität gemessen.
9. Das Verhältnis von der in den Stuhlproben gefundenen Aktivität zur injizierten Aktivität ergibt den prozentualen Anteil des injizierten J^{131} -Bengalrosa, welcher über die Gallenwege in den Darm ausgeschieden wurde.

6.3. Serumchemische und hämatologische Untersuchungen

Die Leberfunktionsproben wurden nach folgenden Routine-Methoden durchgeführt:

Gesamt-Serum-Bilirubin (Jendrasik (40)), normal 0,2 - 1,0 mg%; konjugiertes Serum-Bilirubin (Schellong (77)), normal 0 - 0,25 mg%; Serum-GOT (Karmen (42)), normal Neugeborene 1,2 - 40 I.U./l, Säuglinge bis zum ersten Lebensjahr 10 - 35 I.U./l; Serum-GPT (Wroblewski (100)), und zwar als nicht optimierter "UV"-Test, normal Neugeborene 0 - 9,3 I.U./l, Säuglinge bis zum ersten Lebensjahr 0,8 - 11,3 I.U./l; Serum-AP (Bessey (6)) als

"optimierter kinetischer Test", normal Neugeborene bis vierte Lebenswoche 125 - 315 I.U./l, bis zum ersten Lebensjahr 140 - 445 I.U./l; Serum-LAP (Nagel (64)), normal 7 - 26 I.U./l. Urin-Bilirubin und Urin-Urobilinogen wurden semiquantitativ mittels "Ketostix" bzw. "Urobilistix" bestimmt.

Das Gesamt-Eiweiß wurde mit der Biuret-Methode (Weichselbaum (96)) bestimmt, normal 4,5 - 5,7 gm%. Elektrophoresen wurden mit der "Mikrozon-Elpho" auf Acetat-Folien (Sartorius-Membranen) durchgeführt. Der Prothrombin-Index wurde nach gebräuchlicher Routine-Methode ausgeführt, normal 100 %. Die Australia-Antigen-Bestimmung wurde sowohl mit der passiven Hämagglutination (Hepanosticon, Fa. Orgon) (Gispen (23)) als auch mit der Immunwanderungselektrophorese (Hyland), (Gocke (25)) vorgenommen.

Hämoglobinkonzentration und Erythrozyten-Zahl wurden mit Hilfe des "Coulter Counters" bestimmt, normal erster Lebenstag, 19,9 gm% bzw. 5,3 Mio/mm³, zweite Lebenswoche, 17,5 gm% bzw. 5,0 Mio/mm³, vierte Lebenswoche, 16 gm% bzw. 4,3 Mio/mm³, achte Lebenswoche 11,5 gm% bzw. 3,8 Mio/mm³. Die Retikulozytenzahl wurde mikroskopisch nach Brilliantkresylblau-Färbung bestimmt, normal, erster Lebenstag 30-50 o/oo, ab dem dritten Lebenstag weniger als 10 o/oo. Die vorher erwähnten "Normal-Werte" für Hämoglobin, Erythrozyten-Zahl und Retikulozyten sollen wegen der großen Schwankungsbreite als Richtwerte verstanden werden (Betke(7)).

7. Prinzip der verwandten Methoden

7.1. H_2O_2 -in-vitro-Hämolyse-Test

Die Peroxid-Hämolyse von Erythrozyten ist abhängig vom Tocopherolgehalt der Erythrozytenmembran (György (31), Rose (72), Silber (84)). Tocopherol scheint in der Membran eine unspezifische Antioxidans-Wirkung durch Stabilisierung reaktionsfähiger Lipidperoxide zu entfalten (Darby (17)). Ferner wird die Blockierung bzw. die Oxidation von SH-Gruppen tragenden Membranstrukturen bzw. Phospholipiden verhindert (Jacob (39)). Eine deutliche Korrelation von Peroxid-Hämolyse und Serum-Tocopherol-Konzentration wurde mehrfach nachgewiesen (Binder (8, 9), Goldbloom (26), Gordon (27, 28), Gross (30), Lo (52)). Anomale PH-Teste bei Untersuchungen an Patienten mit Steatorrhoe verschiedenster Ursache und gleichzeitig niedrige Werte bei Serum-Tocopherol-Bestimmungen wurden wiederholt gefunden (Binder (8, 9), Goldbloom (26), Nitkowsky (65)). Erst Lubin et al. haben auf die differentialdiagnostische Unterscheidungsmöglichkeit der obstruktiven Gelbsucht im frühen Säuglingsalter mit Hilfe des PH-Testes aufmerksam gemacht (Lubin (53)). Diese Möglichkeit der Differenzierung von neonataler Hepatitis und kongenitaler Gallengangsatesie beruht auf drei Voraussetzungen: erstens, die enterale Resorption des fettlöslichen Tocopherol ist abhängig vom Vorhandensein von Gallensäuren im Darm (Norman (66, 67)), zweitens, das Serum-Tocopherol steht in freiem Austausch mit dem Tocopherol der Erythrozytenmembran (Silber (84)), wo es seine spezifische Antioxidans-Wirkung (Lubin (54)) gegen H_2O_2 entfaltet, drittens, der Galleabfluß ist vollständig und dauernd bei kongenitaler

Gallengangsatresie blockiert, während bei neonataler Hepatitis der Verschuß nur unvollständig und zeitweilig ist.

7.2. Quantitativer J^{131} -Bengalrosa-Exkretions-Test

Intravenös injiziertes J^{131} -Bengalrosa wird innerhalb kurzer Zeit von den Leberzellen aufgenommen und schnell in das Gallengangssystem aktiv transportiert (Brent (10), Ghadimi (24), White (99)). Der Farbstoff wird, abgesehen von vernachlässigend geringen Mengen, vom Darm weder resorbiert noch sezerniert. Liegt nun ein komplettes Abflußhindernis im Bereich der intra- bzw. extrahepatischen Gallenwege vor, wie etwa bei der kongenitalen Gallengangsatresie, so lassen sich bei quantitativen Messungen nur geringe Mengen des injizierten "Bengalrosa" im Stuhl nachweisen (Brent (10), Ghadimi (24), Lüders (55)). J^{131} wird in der Leber von dem Farbstoff abgespalten und ist zusammen mit dem freien Farbstoff im Urin nachweisbar. Bei unvollständigem Verschuß, wie bei der neonatalen Hepatitis, wird "Bengalrosa" über die Gallenwege abtransportiert und läßt sich in größeren, wenn auch gegenüber Kontrollen verminderten Mengen im Stuhl nachweisen (Brent (10), Ghadimi (24), Lüders (55), Sharp (80), White (99)).

8. Ergebnisse

Die Meßergebnisse sind zusammen mit anderen Daten, wie Alter, Geschlecht, Geburtsgewicht, klinischer Diagnose und anderen Untersuchungsergebnissen, für jeden Patienten im Anhang einzeln aufgeführt.

8.1. H_2O_2 -in-vitro-Hämolyse-Test bei Neugeborenen und Säuglingen ohne Galleabflußstörung

8.1.1. H_2O_2 -in-vitro-Hämolyse bei termingerecht geborenen Neugeborenen und Säuglingen

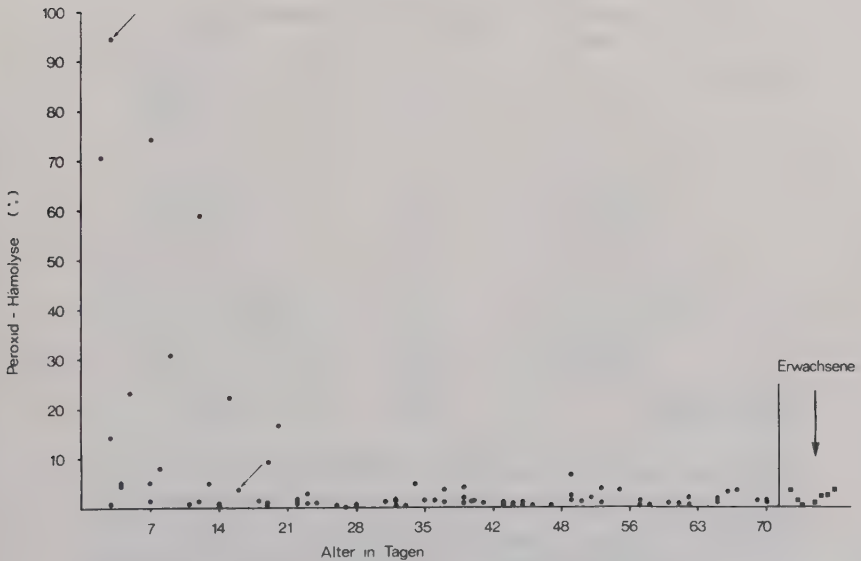


Abb.1 Beziehung zwischen H_2O_2 -in-vitro-Hämolyse von 74 zum Termin geborenen Säuglingen und deren Lebensalter. Rechts Vergleichswerte von Erwachsenen. Bedeutung der Pfeile s. Text.

Wie die Abb. 1 zeigt, ist die H_2O_2 -in-vitro-Hämolyse zum Termin geborener Neugeborener und Säuglinge abhängig vom Lebensalter. Die höchsten Peroxid-Hämolyse-Werte und deren größte Streubreite werden in den ersten zwei Lebenswochen gefunden (s. Abb. 1 und vgl. Tab. 1). Mit zunehmendem Lebensalter geht die H_2O_2 -Empfindlichkeit der Erythrozyten deutlich zurück.

Tab. 1 Mittelwerte, Standardabweichungen und Streubreiten der H_2O_2 -in-vitro-Hämolyse von 74 nach dem Alter in 10 Gruppen unterteilten zum Termin geborenen Säuglingen

	Alter	Zahl	Mittel-	Standard-	Streu-
Gruppe	Tage		wert	abw.	breite
I	- 7	9	32,04	$\pm 37,07$	0,6-94,5
II	8-14	8	13,25	21,09	0,3-59,0
III	15-21	8	8,11	8,10	0,5-22,1
IV	22-28	8	1,10	0,80	0,4- 2,9
V	29-35	8	1,43	1,43	0,2- 4,7
VI	36-42	8	1,92	1,28	0,7- 4,2
VII	43-49	8	0,50	0,34	0,1- 1,0
VIII	50-56	8	2,73	1,88	0,9- 6,5
IX	57-63	7	0,84	0,63	0,2- 2,0
X	64-70	7	1,87	0,97	1,0- 3,4
Erwachsene		7	0,62	0,47	0,2- 1,4

Jenseits der dritten Lebenswoche beträgt die mittlere H_2O_2 -Hämolyse der Säuglinge mit einem Testalter von 22 bis 70 Tagen (Gruppen IV - X, Tab. 1) $1,46 \pm 1,31$ % und erreicht damit fast die Werte erwachsener Kontrollpersonen, $0,62 \pm 0,47$ %. Die H_2O_2 -in-vitro-Hämolyse der Neugeborenen bis zu einem Testalter von 21 Tagen (Gruppe I, II, III, Tab. 1) ist im Vergleich zu denen älterer Säuglinge (22 - 70 Tage, Gruppen IV - X, Tab. 1) signifikant erhöht,

"p" kleiner als 0,001. Aber nicht nur bei kollektiver, sondern auch bei individueller Betrachtungsweise ist ein altersabhängiger Rückgang der Peroxid-Hämolyse nachzuweisen. Die H_2O_2 -Hämolyse eines Neugeborenen betrug am dritten Lebenstag 94,5 %, bei Kontrolle am 16. Lebenstag wurde ein Abfall auf 4,6 % gefunden (s. Pfeile Abb.1).

8.1.2. H_2O_2 -in-vitro-Hämolyse bei Frühgeborenen

Peroxid-Hämolyse von Frühgeboren-Erythrozyten

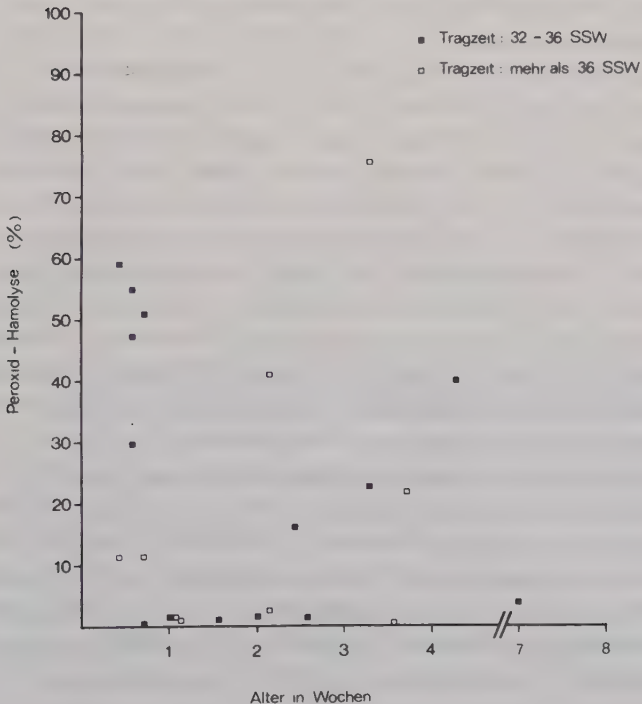


Abb. 2. Beziehung zwischen der Peroxid-Hämolyse von 18 nach Tragzeit und Geburtsgewicht unterteilten Frühgeborenen und deren Lebensalter

Aus Abb. 2 geht hervor, daß in den ersten fünf Lebenswochen bei Frühgeborenen normale wie auch beträchtlich gesteigerte Peroxid-Hämolyse-Werte gefunden werden. Im Gegensatz zu ausgetragenen Neugeborenen (vgl. Abb. 1) ist die H_2O_2 -in-vitro-Hämolyse bei Frühgeborenen auch nach der dritten Lebenswoche deutlich erhöht. Bei Unterteilung der Frühgeborenen in solche mit kurzer Tragzeit und niedrigem Geburtsgewicht (weniger als 36 SSW, weniger als 2500 gm) und solche mit längerer Tragzeitdauer und größerem Geburtsgewicht (mehr als 36 SSW, mehr als 2500 gm), waren Unterschiede der Mittelwerte mit zugehöriger Standardabweichung, $30,7 \pm 24,6 \%$ bzw. $21,9 \pm 27,7 \%$, und der Streubreiten der H_2O_2 -in-vitro-Hämolyse, 0,4 bis 58,7 %, 0,3 bis 75,4 %, nicht festzustellen (Abb.2). Somit ist bei Frühgeborenen weder eine Beziehung zwischen H_2O_2 -Hämolyse und deren Alter, noch zwischen Geburtsgewicht und Tragzeitdauer ersichtlich (Abb. 2). In Abb. 3 ist die Korrelation der Peroxid-Hämolyse von 18 Frühgeborenen und deren postkonzeptionellem Alter in Schwangerschaftswochen, d.h. deren Reifegrad, dargestellt. Wie man sieht, gibt es unreife Frühgeborene (33. bis 35. SSW), deren Erythrozyten eine nur geringe Peroxid-Empfindlichkeit besitzen. Andererseits findet man bei reiferen Frühgeborenen (36. bis 38. SSW) teilweise beträchtliche Erhöhungen der H_2O_2 -in-vitro-Hämolyse. Auffallend (Abb. 3) ist der breite Bereich von sieben Wochen (35. bis 42. SSW), in dem deutlich gesteigerte Peroxid-Hämolyse-Werte festgestellt werden. Eine altersabhängige, vom Reifegrad abhängige, fallende Tendenz der H_2O_2 -Hämolyse ist in Abb. 3 bestenfalls angedeutet sichtbar.

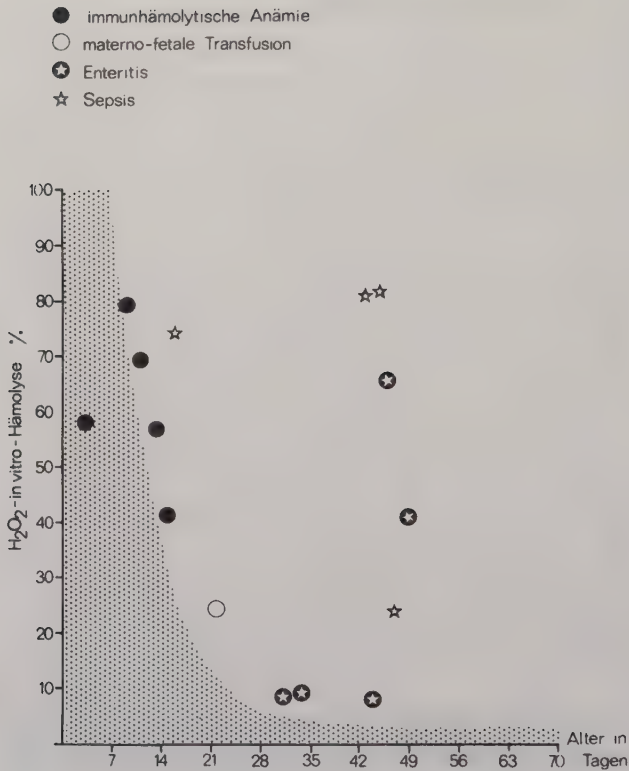


Abb. 4 Einfluß verschiedener Krankheiten auf die H_2O_2 -in-vitro-Hämolyse von 14 Säuglingen mit dem Testalter von 5 bis 49 Tagen

Die neun Säuglinge, die an einer Sepsis bzw. Enteritis erkrankt waren, waren zum Zeitpunkt des Testes zwischen 16 und 49 Tagen alt. Deren H_2O_2 -Hämolyse-Werte schwankten zwischen 24 % und 81,1 % bzw. 7,6 % und 65,6 % und übertreffen damit deut-

lich die Werte gesunder, gleich alter Kontrollen. Die altersabhängige H_2O_2 -Hämolyse dieser gesunden Säuglinge (vgl. Abb. 1) ist in Abb. 4 als gepunkteter Bereich dargestellt. Die Werte der neun Säuglinge, die an einer Sepsis bzw. Enteritis erkrankt waren, lagen sämtlich außerhalb des gepunkteten Bereichs (s. Abb.4).

Fünf Neugeborene mit immunhämolytischer Anämie, die teils vor, teils nach Austauschtransfusion untersucht worden waren, hatten ein Testalter zwischen drei und 22 Tagen. Sie liegen damit in genau dem Altersbereich, in dem auch bei "normalen" Neugeborenen altersabhängig erhöhte Peroxid-Hämolyse-Werte gefunden werden. Wie jedoch Abb. 4 zeigt, fallen sämtliche H_2O_2 -Hämolyse-Werte, ausgenommen die eines Säuglings mit dem Testalter von drei Tagen, außerhalb des gepunkteten Bereichs der Abb. 4. Unter den fünf Säuglingen waren zwei, bei denen auch nach Austauschtransfusion eine erhöhte H_2O_2 -Empfindlichkeit der Erythrozyten nachweisbar war.

8.1.4. H_2O_2 -in-vitro-Hämolyse bei Frühgeborenen mit hämolytischer Anämie

In Abb. 5 ist der Einfluß oraler Tocopherol- bzw. Folsäurezufuhr auf die Peroxid-Hämolyse, die Hämoglobin-Konzentration und die Retikulozyten von zwei Frühgeborenen mit unklarer hämolytischer Anämie dargestellt. In der linken Bildhälfte sieht man mit dem Abfall der Retikulozyten von 10,1 auf 2,7 % einen gleichzeitigen Anstieg der H_2O_2 -in-vitro-Hämolyse von 16 auf 84,5 % bei einem 11-Wochen-alten Frühgeborenen (Geburtstermin: 29. SSW, Geburtsgewicht: 1290 gm). Trotz 5-tägiger Tocopherol-Zufuhr (100 mg/tgl.) bleibt die Peroxid-Hämolyse unverändert hoch. Bei einem zwei-

ten Frühgeborenen (Geburtsstermin: 31. SSW, Geburtsgewicht: 1010 gm) wurden in der 13./14. Lebenswoche unerklärlich hohe Peroxid-Hämolyse-Werte gefunden.

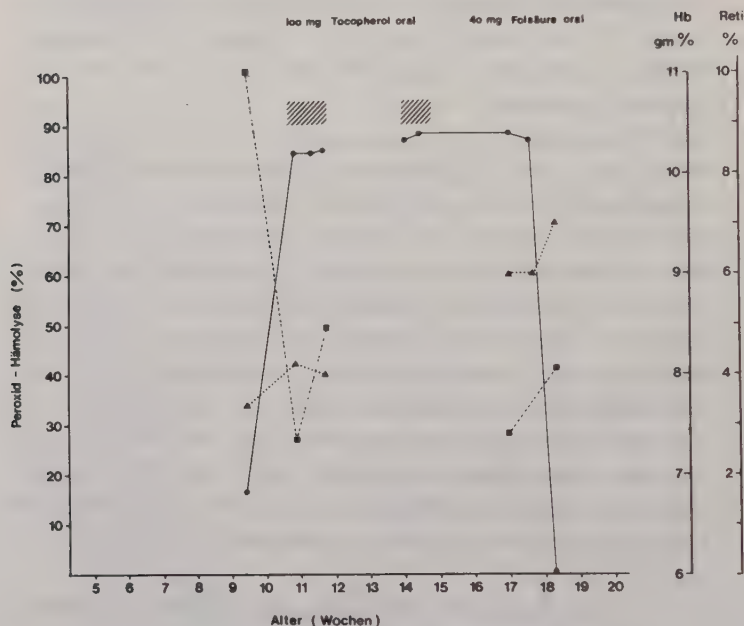


Abb. 5 Effekt oraler Zufuhr von Tocopherol bzw. Folsäure auf die H_2O_2 -Hämolyse (●—●), das Hämoglobin (▲—▲) und die Retikulozyten (■—■)

Auch in diesem Fall war die beträchtlich erhöhte H_2O_2 -in-vitro-Hämolyse durch Tocopherol-Zufuhr (100 mg/tgl.) nicht zu beeinflussen. In der achtzehnten Lebenswoche wurde Folsäure peroral zugeführt. Wie in Abb. 5 zu sehen ist, kommt es daraufhin zu einem prompten Abfall von 88 auf 0 % H_2O_2 -Hämolyse und gleichzeitig zu einem leichten Anstieg des Hämoglobins und der Retikulozytenzahl.

8.2. Differentialdiagnostische Untersuchungen bei Säuglingen mit kongenitaler Gallengangsatresie, neonataler Hepatitis und "cholestatischen Erkrankungen" unterschiedlicher Ursache

8.2.1. Anamnestische Angaben

Aus der Gegenüberstellung der Daten der Tab. 2, 3 und 4 wird folgendes deutlich:

Der Ikterus beginnt bei allen drei Patientengruppen früh, meist in der ersten, häufig noch in der zweiten Lebenswoche. Bei drei von acht Säuglingen mit Gallengangsatresie wurde ein später Beginn des Ikterus - in der dritten bis vierten Lebenswoche - beobachtet. Die Gelbsucht bei Säuglingen mit neonataler Hepatitis wurde, ausgenommen 1 Patient (Nr. 13 der Tab. 3), schon in der ersten Lebenswoche festgestellt. Bereits am dritten Lebenstag wurden zwei Säuglinge der Tab. 3 (Pat. Nr. 14, AO-Inkompatibilität und Choledochus-Zyste, Pat. Nr. 15, Cytomegalie) ikterisch, während ein Säugling (Pat. Nr. 16) erst in der sechsten Woche die Zeichen eines kompletten Verschlusses zeigte.

Die Dauer der acholischen, obstruktiven Phase bei neonataler Hepatitis schwankte zwischen sechs Wochen und drei Monaten. Bei zwei Säuglingen (Pat. Nr. 10, 12 der Tab. 3) hielt die Acholie bis sechs Monate an. Bei beiden waren im zweiten Lebensmonat bei chirurgischer Exploration frei durchgängige Gallenwege gefunden worden. Sieben von acht Säuglingen mit Gallengangsatresie wiesen eine seit Geburt bestehende Entfärbung der Stühle auf. Ein später Beginn der Fäzesacholie bei Gallengangsatresie kommt vor (Pat. Nr. 4, Tab. 2). Die Gallenwegsmissbildung war nur in einem einzigen Fall durch Hepaticojejunostomie (Pat. Nr. 7, Tab. 2) korrigierbar. Von den 16 aufgeführten Säuglingen waren

Tab. 2 Gallengangsatresie

Nr.	Sex	Geburts- gewicht gm	Beginn des Ikterus Tge/Wo 1/1	Beginn chol. Stühle	Befunde bei chirurgischer Exploration	Befunde bei intraop. Cholangiographie	Besonderheiten	Operation Tage/Wochen
1	ml	3090		seit Geburt	Atresie der extrahepatischen GG; Gallenblase teilweise mit Lumen	nicht durchführbar		64/09
2	wl	3020	-/2	seit Geburt	Atresie der extrahepatischen GG; Gallenblase fehlt	nicht durchführbar		29/04
3	wl	2950	-/3	seit Geburt	Atresie der extrahepatischen GG u. der Gallenblase; D. choledochus teilweise durchgängig			60/08
4	ml	1810	-/4	4. Lebens- woche	Atresie der extrahepatischen GG; Gallenblase durchgängig	keine Darstellung intrahepatischer GG	Frühgeborenes 36 SSW; BOKonstellation	64/09
5	wl	3650	5/1	seit Geburt	Atresie der extrahepatischen GG	nicht durchführbar		20/03 91/13
6	wl	2550	-/2	seit Geburt	Hypoplasie der extrahepatischen GG u. der Gallenblase	keine Darstellung intrahepatischer GG		68/09
7	ml	3400	2/1	seit Geburt	Gallenblase u. D. cysticus u. D. hepatici durchgängig; Atresie des D. choledochus	Darstellung der lebernahen GG; kein Abfluß ins Duodenum	erfolgreiche Anastomose	85/12 und 136/19
8	wl	3125	-/4	seit Geburt	Hypoplasie der extrahepatischen GG		Leberzirrhose bei Laparotomie	106/15

Tab. 3 Neonatale Hepatitis

Nr.	Sex	Beginn d. Ik-terus Tg/Wo	Dauer d. Ik-terus Wo/Mte	Beginn acholischer Stühle	Geburts-gewicht gm	Befunde bei Geburt-Exploration Zeitpunkt	Befunde bei intraop. Cholangiographie
9	m	1/1	10 Wo	gelegentlich gelblich gefärbt	3130		
10	m	4/1	länger als 6 Wo	seit Geburt	3190	normale extrahepatische GG 65/9	keine Abflußstörung
11	m	2/1	5 Wo	seit Geburt	4090		postoperative Zirrhose
12	m	-/1	länger als 20 Wo		3700	normale extrahepatische GG 73/10	keine Abflußstörung
13	w	-/2	10 Wo	seit Geburt ab d. 3. Wo teils gefärbt	2400		postoperative Zirrhose
							AO-Inkompatibilität; AT-Transfusion 3/1
							Frühgeborenes?

- 23 -

Tab. 4 "Chol. Erkrankungen unterschiedl. Ursache"

14	m	3/1	länger als 3 Mo	ab d. 2. Wo entfarbt, intermitt. grünlich ab d. 4. Wo	2850	Choledochuszyste i. 9. Mo.	AO-Inkompatibilität
15	m	3/1	länger als 3 Mo	ab d. 3. Wo acholisch	1550		Frühgeborenes in d. 31. SSW, Cytomegalie
16	w	42/6	3 Tage	ab d. 6. Wo. 5 Tage lang acholisch	3720		unklare Hypoglykämien

zwei Frühgeborene. Geschwistererkrankungen und äußere Mißbildungen wurden nicht beobachtet.

8.2.2. Serumchemische Leberfunktionswerte

Tab. 5 präop. Leberfunktionswerte, Serum-Eiweiß und Hämoglobin von acht 2- bis 14-Wochen-alten Säuglingen mit Gallengangsatresie

	Variations- breite	Mittel- wert	Standard- abweichung	Zahl der Bestim- mungen
S-Bilirubin total mg %	4,2- 15,6	8,18	± 2,62	38
S-Bilirubin conjugiert mg %	2,1- 12,9	6,36	± 2,26	38
S-GOT I.U./l	33 - 152	67,85	± 31,89	21
S-GPT I.U./l	14 - 114	45,61	± 28,31	21
S-AP I.U./l	62 - 1160	225,75	± 259,96	16
S-LAP I.U./l	28 - 54	40,14	± 10,79	7
Gesamteiweiß i. Serum g %	5,1- 6,9	5,53	± 0,55	10
Hb g %	8,3- 13,1	10,16	± 1,28	15

Der Vergleich der in den Tab. 5 und 6 für Säuglinge mit der Diagnose Gallengangsatresie bzw. neonatale Hepatitis präoperativ bestimmten Laborwerte erbringt folgende Ergebnisse:

Die Mittelwerte und Variationsbreiten von totalem und conjugiertem Serum-Bilirubin, von Gesamteiweiß im Serum und Hämoglobin unterscheiden sich bei beiden Krankheiten kaum. Lediglich die Transaminasen und die S-LAP sind bei Säuglingen mit neonataler Hepatitis stärker erhöht als bei Säuglingen mit Gallengangsatresie. Signifikante Unterschiede bestehen nicht, zumal die Streubreite bei beiden Erkrank-

kungen sehr groß ist. Das mittlere Gesamt-Bilirubin

Tab. 6 Leberfunktionswerte, Serum-Eiweiß, Hämoglobin in der ikterischen, obstruktiven Phase der neonatalen Hepatitis von fünf ein- bis 14-Wochen-alten Säuglingen

	Variations- breite	Mittel- wert	Standard- abweichung	Zahl der Bestimmungen
S-Bilirubin total mg %	3,4- 16,4	8,24	± 3,8	22
S-Bilirubin konjugiert mg %	2,3- 13,3	6,25	± 2,9	19
S-GOT I.U./l	30 -610	146,2	± 143,5	18
S-GPT I.U./l	23 -206	87,1	± 55,9	18
S-AP I.U./l	102 -781	342,6	± 194,9	11
S-LAP I.U./l	31,3-169	97,3	± 54,1	7
Gesamtei- weiß i.S. g %	5,3- 6,6	5,7	± 0,4	7
Hb g %	9,4- 12,9	11,15	± 1,3	7

der drei Säuglinge mit cholestatischen Erkrankungen unterschiedlicher Ursache (s. Tab. 4) beträgt 8,8 ± 6,1 mg %, die Streubreite 1,7 mg % - 19,9 mg %. Somit sind, was das Gesamt-Bilirubin anlangt, keine wesentlichen Unterschiede im Vergleich mit den Werten der Säuglinge mit Gallengangsatresie bzw. neonataler Hepatitis erkennbar. Das konjugierte Bilirubin, 3,6 ± 1,7 mg %, ist bei den Säuglingen mit cholestatischer Erkrankung deutlich niedriger als bei Patienten mit den vorher genannten Erkrankungen.

8.2.2.1. Serum-Bilirubin

praoperative Serienbestimmungen von konjugiertem Serum-Bilirubin
bei extrahepatischer Gallengangsatresie

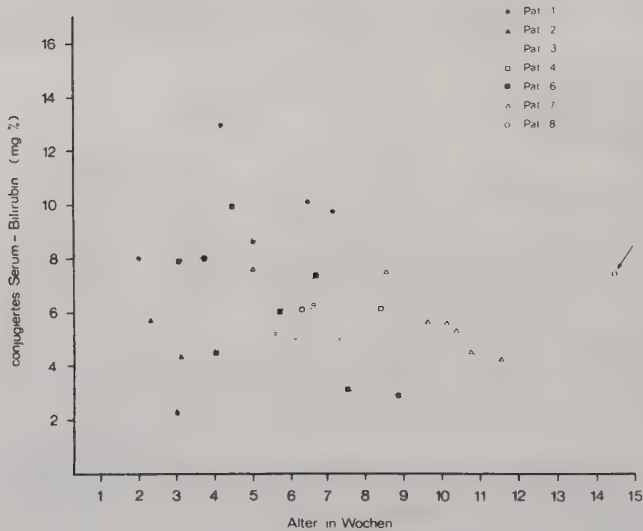


Abb. 6 Beziehung zwischen präoperativen Serienbestimmungen von konj. S-Bilirubin von 8 Säuglingen mit Gallengangsatresie und deren Alter. Pfeil s. Text

Wie die Abb. 6 zeigt, ist das zeitliche Verhalten wöchentlicher präoperativer Serienbestimmungen von konjugiertem Serum-Bilirubin bei Säuglingen mit Gallengangsatresie von Patient zu Patient sehr unterschiedlich. Man findet drei Verlaufstypen. Der "abfallende Verlaufstyp" wird dreimal, der "ansteigende Typ" zweimal und der "gleichbleibende Typ" einmal gefunden. Der Pfeil am rechten Bildrand weist auf

den Patienten Nr. 8 hin, bei dem nur eine präoperative Bestimmung durchgeführt wurde. Vergleicht man Abb. 7 mit der vorausgehenden Abbildung, so findet man bei fünf Säuglingen mit neonataler Hepatitis viermal den "abfallenden Typ". Nur bei einem Säugling (Pat. Nr. 10, Abb. 7) fällt neben stark wechselnden Bilirubin-Werten ein diskreter Abfall und nach operativer Inspektion ein "Konstantbleiben" des Serum-Bilirubins auf. Bemerkenswert in Abb. 6 ist noch folgende Tatsache, daß bei Säuglingen mit Gallengangs-atresie 2,0 mg % direktes Serum-Bilirubin nicht unterschritten werden.

Serienbestimmungen von konjugiertem Serum-Bilirubin
bei neonataler Hepatitis

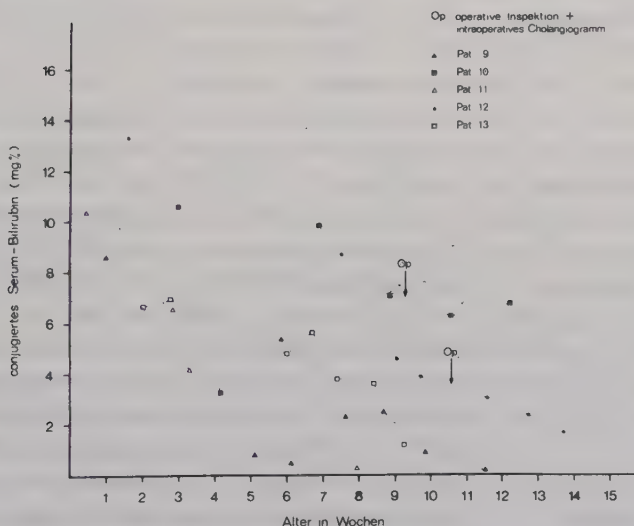


Abb. 7 Korrelation von konjug. S-Bilirubin von 5 Säuglingen mit neonataler Hepatitis und deren Alter

Wie auch in Abb. 7 deutlich wird, kann man bei vier von fünf Patienten mit neonataler Hepatitis in der achten Lebenswoche ein konjugiertes Serum-Bilirubin von mehr als 2,0 mg % feststellen.

8.2.2.2. Serum-Transaminasen, Serum-AP, Serum-LAP

Ausgesprochen starke Erhöhungen der Transaminasen, S-GOT bis 610 I.U./l, S-GPT bis 206 I.U./l, wurden nur bei einem Patienten mit neonataler Hepatitis gefunden (Pat. 12, Tab. 3). Bei allen anderen Säuglingen mit neonataler Hepatitis wurde ein Anstieg der Transaminasen etwa in dem Ausmaß beobachtet wie dieser bei Säuglingen mit Gallengangsatresie zu verzeichnen ist (Tab. 5 und 6). Nur ein geringer Anstieg findet sich bei den drei Säuglingen mit cholestatischen Erkrankungen (Tab. 4). Die Mittelwerte von S-GOT und S-GPT betragen $57,5 \pm 27,1$ I.U./l bzw. $34,1 \pm 26,6$ I.U./l, die Streubreiten 17 - 102 I.U./l bzw. 7 - 89 I.U./l. Alle drei Säuglinge mit cholestatischen Erkrankungen unterschiedlicher Ursache zeigten S-LAP-Erhöhungen im Mittel um 43,9 I.U./l. Die höchsten Werte werden bei Säuglingen mit neonataler Hepatitis gefunden, mäßig starke Erhöhungen bei S-LAP bei Patienten mit Gallengangsatresie (vgl. Tab. 5 und 6). Auffallend hohe S-AP-Anstiege, im Mittel 648,4 I.U./l bei einer Streubreite von 286,0 I.U./l bis 1210 I.U./l wurden von den drei Säuglingen der Tab. 4 erreicht. Nur bei zwei Patienten mit neonataler Hepatitis (Pat. Nr. 10 u. 12, Tab. 3) und einem Säugling mit Gallengangsatresie (Pat. Nr. 8, Tab. 2) konnten ähnliche präoperative S-AP-Erhöhungen nachgewiesen werden (vgl. Abb. 11). Bei allen anderen Patienten war die S-AP im Gegensatz zur S-LAP normal oder nur minimal erhöht.

8.2.3. H_2O_2 -in-vitro-Hämolyse-Test bei der Differentialdiagnose bei Säuglingen mit Gallenabflußerkrankungen

8.2.3.1. Präoperative Serienbestimmungen

Tab. 7 Mittelwerte, Standardabweichungen und Streubreiten von präop. H_2O_2 -Hämolyse-Bestimmungen von 7 Säuglingen mit Gallengangsatresie und 8 Säuglingen mit neonataler Hepatitis bzw. cholestatischen Erkrankungen unterschiedlicher Ursache

	neonatale Hepatitis u. cholestat. Erkrankungen	extrahepatische Gallengangsatresie
Zahl der präop. Untersuchungen	11	12
Zahl der Fälle	8	7
Testalter (Tage)	28 - 88	22 - 102
Mittelwert %	43,6	81,42
Standardabweichung %	± 39,9	± 5,35
Variationsbreite der H_2O_2 -in-vitro- Hämolyse %	0,8 - 90	74,2 - 91

Wie man den in der Tab. 7 zusammengestellten Daten entnehmen kann, sind die Zahl der präoperativen Untersuchungen, die Zahl der Säuglinge mit beiden Erkrankungen und das Testalter weitgehend gleich. Es sind deutliche Unterschiede der H_2O_2 -in-vitro-Hämolyse bei beiden Krankheiten festzustellen. Die mittlere H_2O_2 -Hämolyse der Säuglinge mit extra-hepatischer Gallengangsatresie liegt bei 81,4 %, die der Patienten mit neonataler Hepatitis und die der drei Säuglinge mit cholestatischen Erkrankungen verschiedener

Ursache bei 43,6 %. Die Standardabweichung der H_2O_2 -Hämolyse beträgt bei Gallengangsatresie $\pm 5,35$ %, entsprechend gering ist die Variationsbreite, 74,2 - 91 %. Im Gegensatz dazu findet man bei Säuglingen mit neonataler Hepatitis und cholestatischer Erkrankung (Tab. 4) eine beträchtlich größere Standardabweichung, $\pm 39,9$ % und erwartungsgemäß eine breite Streubreite von 0,8 - 90 %. Die präoperative H_2O_2 -Hämolyse ist bei Gallengangsatresie signifikant höher - "p" kleiner 0,001 - als bei neonataler Hepatitis und sonstigen cholestatischen Erkrankungen nicht-chirurgischer Ursache.

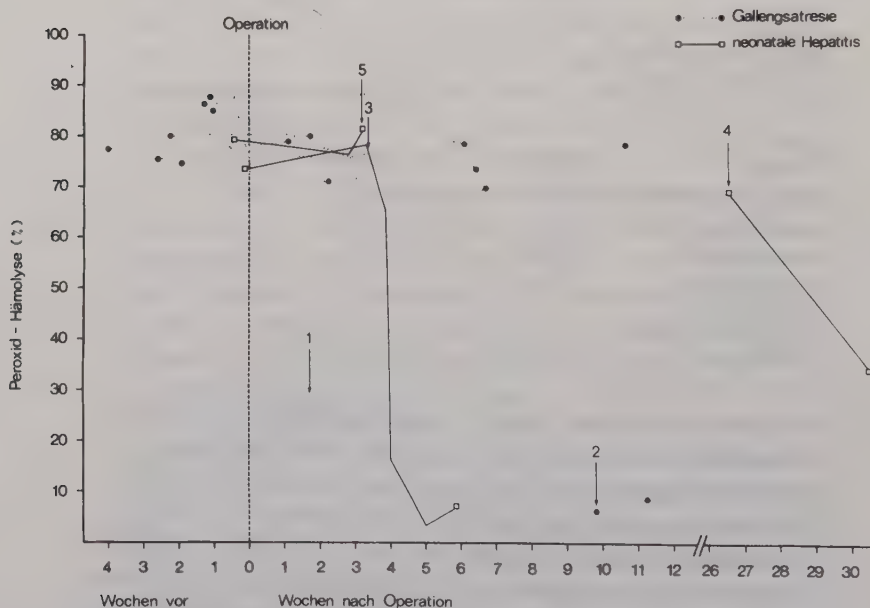


Abb. 8 Verhalten von prä- bzw. postoperativen Serienbestimmungen der H_2O_2 -in-vitro-Hämolyse von 8 Säuglingen mit Gallengangsatresie und 2 Säuglingen mit neonataler Hepatitis. Bedeutung der Pfeile s. Text

Die präoperativen H_2O_2 -in-vitro-Hämolyse-Werte unterschreiten bei Gallengangsatresie nicht 74 %. Nur nach erfolgreicher operativer Korrektur der Mißbildung konnten bei einem Säugling (Pat. Nr. 7, Tab. 2) beträchtlich niedrigere Werte, die zwischen 6,7 und 19,2 % schwankten, festgestellt werden. Extrem hohe und niedrig "normale" Peroxid-Hämolyse-Werte werden bei Säuglingen mit neonataler Hepatitis gefunden. Wie man in der Abb. 8 sieht, liegen die präoperativ bestimmten H_2O_2 -Hämolyse-Werte der sieben Säuglinge mit Gallengangsatresie in dem vorher erwähnten Bereich zwischen 74 und 90 %. Zwei Säuglinge mit der gesicherten Diagnose neonatale Hepatitis wiesen vor der Laparotomie Peroxid-Hämolyse-Werte zwischen 70 und 80 % auf. Auf einen kurzzeitigen (3 Wochen) Abfall der H_2O_2 -Hämolyse eines Säuglings mit einer nicht korrigierbaren Gallengangsatresie nach der Operation weist Pfeil 1 hin. Der Pfeil 2 zeigt die niedrigen postoperativen Werte bei einem erfolgreich operierten Säugling mit extrahepatischer Gallengangsatresie (Pat. 7, Tab. 2). Von den zwei in Abb. 8 dargestellten Patienten mit neonataler Hepatitis kam es bei einem nicht (Pfeil 5), bei einem zweiten 4 Wochen nach der operativen Inspektion (Pfeil 3) bzw. nach einem erneuten ikterischen, cholestatischen Schub (Pfeil 4) zu einem prompten Abfall der H_2O_2 -in-vitro-Hämolyse (Pat. 12, Tab. 3).

8.2.3.2. H_2O_2 -in-vitro-Hämolyse unter Tocopherol-Belastung bei Gallengangsatresie und neonataler Hepatitis

In Abb. 9 ist folgendes bezüglich der oralen Tocopherol-Belastung bei Säuglingen mit Gallengangsatresie bzw. mit neonataler Hepatitis zu sehen. Die H_2O_2 -Hämolyse-Werte liegen bei beiden Erkrankung vor Belastung zwischen 70 und 85 %. Nach fünftägiger oraler

Tocopherol-Zufuhr (20 mg/kg KG tgl.) ändert sich die H_2O_2 -in-vitro-Hämolyse bei Säuglingen mit Gallengangsatresie überhaupt nicht. Im Gegensatz dazu ist bei Säuglingen mit neonataler Hepatitis ein steiler Abfall der H_2O_2 -Hämolyse auf Werte unter 10 % Peroxid-Hämolyse 5 bis 7 Tage nach Tocopherol-Zufuhr zu beobachten. Bei einem Säugling mit neonataler He-

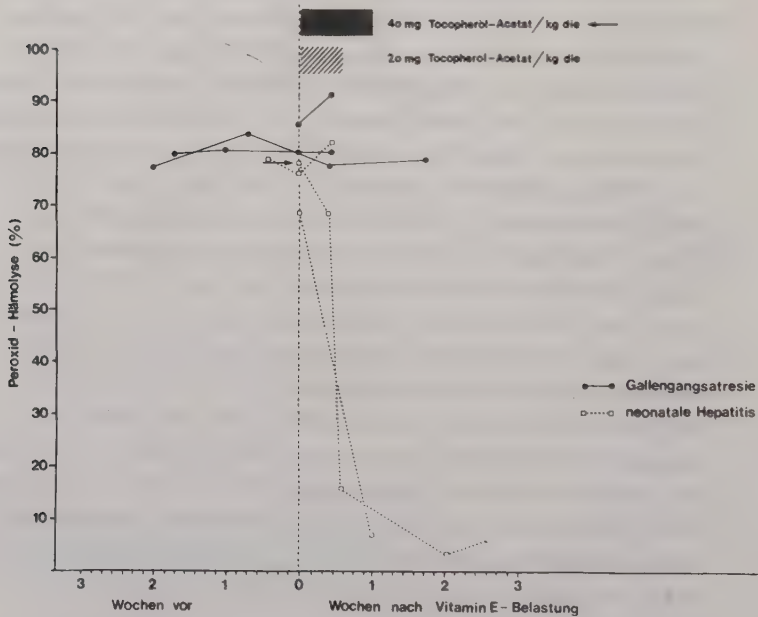


Abb. 9 Effekt von unterschiedlichen oralen Dosen von Tocopherol-Acetat auf die H_2O_2 -Hämolyse von drei Säuglingen mit Gallengangsatresie und drei Säuglingen mit neonataler Hepatitis. Bedeutung des Pfeils s. Text.

patitis wurde wegen einer nur 5-tägigen Beobachtungsdauer kein Abfall der H_2O_2 -Hämolyse gefunden. Der Pfeil in Abb. 9 weist auf den Säugling hin, der mit 40 mg Tocopherol belastet wurde.

8.2.3.3. H_2O_2 -Hämolyse und Leberfunktionsproben

In Abb. 10 soll festgestellt werden, ob zwischen konjugiertem Serum-Bilirubin und H_2O_2 -in-vitro-Hämolyse bei beiden Krankheiten Beziehungen bestehen, ferner, ob die Operation darauf einen Einfluß hat. In Abb. 10 ist durch zwei gestrichelte Grenzlinien in der rechten oberen Bildhälfte ein Feld abgegrenzt (senkrechte Linie: Konj. Serum-Bilirubin 2,4 mg %; horizontale Linie: H_2O_2 -Hämolyse, 70 %).

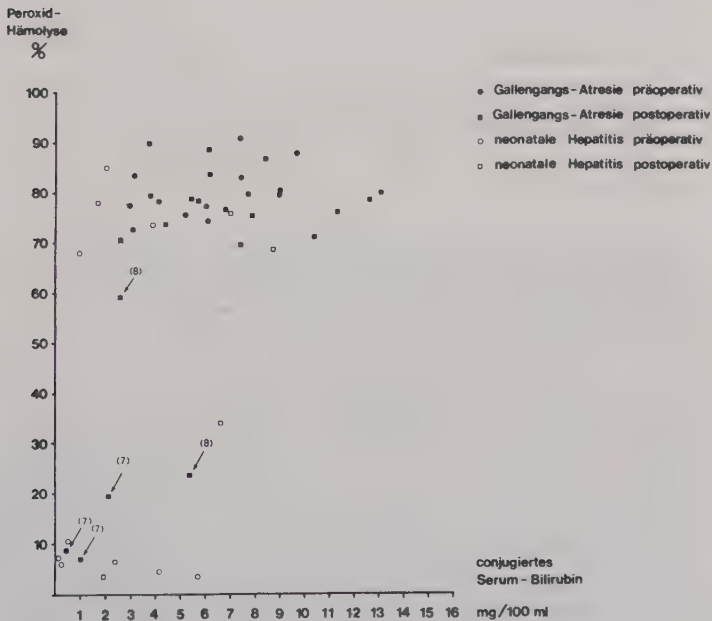


Abb. 10 Beziehung zwischen H_2O_2 -Hämolyse und konjugiertem Serum-Bilirubin bei neonataler Hepatitis und Gallengangsatresie. Bedeutung der Pfeile s. Text.

In diesem Feld liegen die Wertepaare aller Patienten mit kongenitaler Gallengangsatresie, ausgenommen zwei, Pfeile 7 und 8. In beiden Fällen sind es postoperative Untersuchungen. Bei einem Säugling wurde die Gallenwegsmißbildung operativ korrigiert (Pfeil 7, s. Pat. 7, Tab. 2). Bei dem zweiten Säugling wurde ein kurzzeitiger Abfall der Peroxid-Hämolyse gefunden (vgl. Abb. 8, s. Pat. 8, Tab. 2). Die Wertepaare der Säuglinge mit der Diagnose neonatale Hepatitis lagen mit Ausnahme von zweien außerhalb des abgesteckten "Obstruktionsfeldes" (Pat. 10 u. 12, Tab. 3).

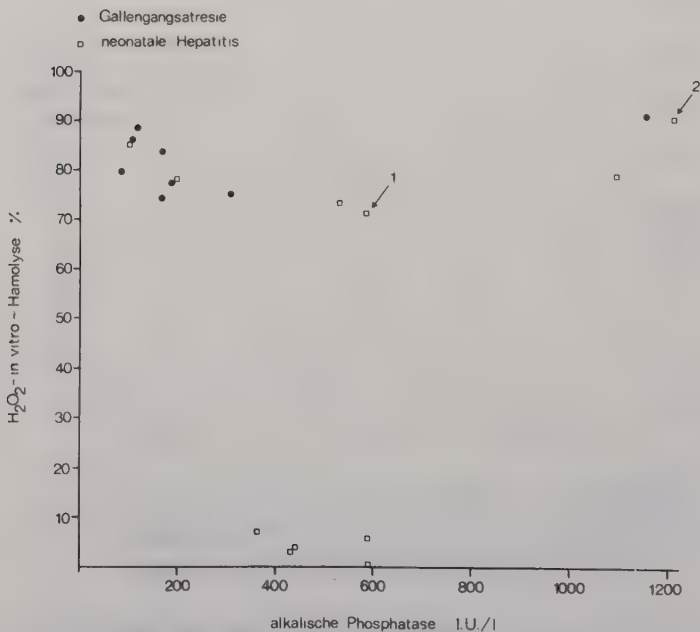


Abb. 11 Korrelation zwischen präop. H₂O₂-Hämolyse und alkalischer Serum-Phosphatase bei Gallengangsatresie und neonataler Hepatitis. Pfeile s. Text.

Aus Abb. 11 ist ersichtlich, daß keine Beziehung zwischen alkalischer Phosphatase im Serum und der H_2O_2 -in-vitro-Hämolyse besteht. Man findet zudem kein unterschiedliches Verhalten bei beiden Erkrankungen. Denn bei Säuglingen mit totaler Galleabflußstörung (Gallengangsatresie) werden völlig normale Werte der Serum-AP bei beträchtlich erhöhten Werten der H_2O_2 -Hämolyse gefunden. Umgekehrt findet man bei neonataler Hepatitis normale Peroxid-Hämolyse-Werte und beträchtliche Serum-AP-Erhöhungen. Pfeil 1 in Abb. 11 weist auf den Säugling mit AO-Inkompatibilität und Choledochus-Zyste (Pat. 14, Tab. 4), Pfeil 2 auf das Frühgeborene mit Zytomegalie (Pat. 15, Tab. 4) hin.

8.2.3.4. Postoperative Serienbestimmung der H_2O_2 -Hämolyse und Leberfunktionswerte bei Gallengangsatresie

Tab. 8 Mittelwerte, Standardabweichungen und Streubreiten postop. bestimmter Leberfunktionswerte und H_2O_2 -Hämolysewerte von Säuglingen mit nicht körfigierbarer Gallengangsatresie.

	Mittelwert	Standardabweichung	Streubreite
H_2O_2 -Hämolyse %	77,9	± 5,7	69,4- 90
Serum-Bilirubin gesamt mg %	8,0	± 4,1	1,9- 17,3
Serum-Bilirubin direkt mg %	6,4	± 3,4	1,1- 13,1
Serum-GOT I.U.	122	± 65	15 - 280
Serum-GPT I.U.	80	± 48	20 - 250
Serum-AP I.U.	680	± 668	84 - 2200

Die Schwankungsbreite der postoperativ bestimmten H_2O_2 -in-vitro-Hämolyse von sieben Säuglingen mit nicht korrigierbarer Anomalie ist gering, 69,4 - 88,5 % und ebenso wie die mittlere H_2O_2 -Hämolyse, 78,3 %, in etwa gleich den präoperativ bestimmten Werten (vgl. Tab. 5). Der bei Pat. Nr. 8 gefundene postoperative Wert von 22,7 % wurde wegen eines kurzzeitig möglichen Galleabflusses nicht in Tab. 8 aufgenommen. Wie die Tab. 8 weiter zeigt, findet man bei Säuglingen mit nicht korrigierbarer Gallengangsatrie nach der Operation erstaunlich niedrige, gleichzeitig jedoch auch sehr hohe Werte von direktem Serum-Bilirubin. Ferner wird ein ganz erhebliches Ansteigen der Serum-AP bzw. LAP bei nur mäßiger Erhöhung der Serum-Transaminasen beobachtet (vgl. Tab. 5).

8.2.3.5. H_2O_2 -in-vitro-Hämolyse und J^{131} -Bengal-Rosa-Exkretions-Test im Vergleich

Quantitative Messungen der fäkalen J^{131} -Bengalrosa-Exkretion wurde bei acht Säuglingen mit obstruktivem Ikterus vor der Probeparotomie, bei dreien nach der Operation durchgeführt. Bei zwei weiteren Patienten wurden keine quantitativen Messungen, sondern Leberszintigraphie und Messung der Aktivität über dem Intestinum ausgeführt. Die intestinale Aktivitätsanreicherung von J^{131} -Bengalrosa war mit dieser Methode bei einem Säugling mit neonataler Hepatitis nachzuweisen. Die gleichzeitig bestimmte H_2O_2 -in-vitro-Hämolyse lag mit 3,2 % im Normbereich. Im zweiten Falle war keine intestinale Belegung nachzuweisen (Pat. Nr. 8 d. Tab. 2), die gleichzeitig bestimmte H_2O_2 -Hämolyse war mit 83,4 und 91 % erheblich gesteigert. Bei sieben der oben erwähnten acht Säuglinge betrug die mittlere fäkale Bengalrosa-Exkretion 4,1 % mit einer Streubreite von 2,0 bis 6,8 %.

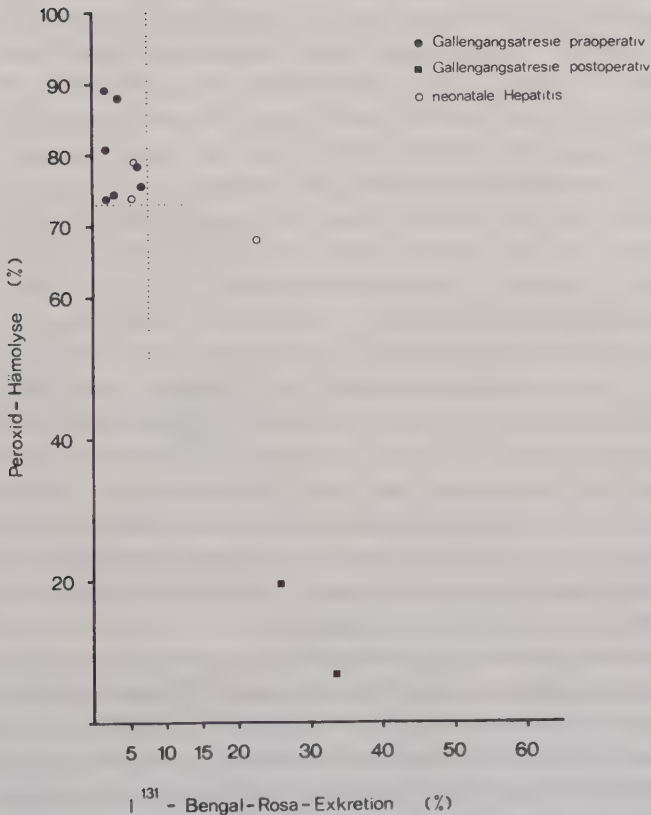


Abb. 12 Beziehung zwischen quant. J^{131} -Bengalrosa-Exkretion und H_2O_2 -in-vitro-Hämolyse von 8 Säuglingen mit Gallengangsatresie und 3 Säuglingen mit neonataler Hepatitis

Bei sechs der erwähnten Säuglinge wurde durch die chirurgische Exploration eine nicht korrigierbare Gallengangsatresie, und bei zwei Säuglingen wurden mittels intraoperativer Cholangiographie durchgängige Gallenwege festgestellt. Postoperative Bestimmungen

bei Pat. Nr. 7 (Tab. 2), bei welchem die Mißbildung operativ korrigierbar war, wurden 33,7 bzw. 26,1 % fäkale J^{131} -Bengalrosa-Ausscheidung gemessen (Abb. 12). Abb. 12 geht auf die Korrelation von H_2O_2 -in-vitro-Hämolyse und fäkaler Bengalrosa-Exkretion ein. Die Messungen der H_2O_2 -Hämolyse und die quantitative J^{131} -Bengalrosa-Ausscheidung wurden jeweils am gleichen oder darauffolgenden Tag durchgeführt. Wie man sieht, ist im linken oberen Teil der Abb. 12 durch zwei senkrecht aufeinanderstehende, zu den Achsen des Diagramms parallel verlaufende Linien ein Feld abgesteckt. Die vertikal verlaufende Grenzlinie 7 % Bengal-Rosa-Exkretion) und die horizontal verlaufende Linie (74 % H_2O_2 -Hämolyse) begrenzen das "Obstruktionsfeld". Darin befinden sich die Wertepaare all der Säuglinge, bei denen ein kompletter Verschuß der Gallenwege vorliegt. In Abb. 12 liegen die Wertepaare von sechs Säuglingen mit der operativen Diagnose, Gallengangsatresie, und von zweien mit neonataler Hepatitis im Obstruktionsfeld.

Wie man in Abb. 12 weiter sieht, liegen drei Wertepaare außerhalb des Obstruktionsfeldes und beweisen die Durchgängigkeit der Gallenwege. Es sind dies die Werte eines Säuglings mit neonataler Hepatitis und eines erfolgreich operierten Patienten mit Gallengangsatresie (Pat. 7, Tab.2). Ferner ist in Abb. 12 eine umgekehrte Beziehung zwischen H_2O_2 -Hämolyse und J^{131} -Bengal-Rosa-Exkretion zu erkennen. Der Pearson'sche Koefizient beträgt -0,87. Entsprechend dem Vorschlag von Lubin et al. wird bei der Differentialdiagnose von neonataler Hepatitis und Gallengangsatresie eine H_2O_2 -Hämolyse von mehr als 70 % (bei Lubin 80 %) als positiver, eine H_2O_2 -Hämolyse von weniger als 15 % als negativer PH-Test interpretiert.

Tab. 9 Verhalten des PH-Testes von acht Säuglingen mit Gallengangsatresie prä- und postoperativ und acht Säuglingen mit neonataler Hepatitis bzw. "cholestatischen Erkrankungen" unterschiedlicher Ursache

		Peroxid-Hämolyse-Test	
		positiv	negativ
Gallengangs- atresie	prä- operativ	7	0
	post- operativ	7	1 + 1 (Pat. 8 zwei Wo. neg., dann pos.)
neonatale Hepatitis und cholestat. Erkrankgn.	1. Unter-5 suchung		3
	folgende 2 Untersu- chungen		6

Wie aus Tab. 5 ersichtlich ist, beträgt die H_2O_2 -Hämolyse aller Säuglinge mit Gallengangsatresie immer mehr als 70 %. Ein negativer präoperativer PH-Test schließt damit eine Gallengangsatresie aus. Solch negative Tests kommen nur nach erfolgreicher Korrektur der Gallenwegsmißbildung vor. Bei nicht operablen Fällen bleibt der PH-Test auch nach der Operation positiv. Anders liegen die Verhältnisse bei neonataler Hepatitis und cholestatischen Erkrankungen verschiedener Ursache (s. Tab. 4). Drei von acht Säuglingen hatten bereits bei der ersten Untersuchung, drei weitere mit anfänglich positivem PH-Test bei mehrmaliger Kontrolle einen negativen PH-Test; der eine der zwei verbleibenden Säuglinge bleibt wegen Sicherung der Diagnose, Cytomegalie, außer Betracht. Ein Säugling (Pat. 10, Tab. 3) zeigte interessanterweise über einen Beobachtungszeitraum von drei Wochen keine Änderung des PH-Testes von positiv nach negativ.

9. Diskussion

9.1. H_2O_2 -in-vitro-Hämolyse bei Neugeborenen und Säuglingen ohne Galleabflußstörung

Rose und György beobachteten 1952 gesteigerte H_2O_2 -in-vitro-Hämolyse von Erythrozyten von Rattensäuglingen, die Vitamin-E-arm aufgezogen worden waren (Rose (72)). Aber auch bei Neugeborenen konnte während der ersten Lebenstage eine gesteigerte H_2O_2 -Hämolyse festgestellt werden, welche in vivo und in vitro durch Tocopherol aufgehoben werden konnte (Gordon (27, 28), György (31), Nitkowski (65), Rose (72)). Diese unspezifische Schutzwirkung gegen reaktive Lipid-Peroxide erklärt man sich durch die Antioxidans-Wirkung des α -Tocopherols, welches ein wesentlicher Bestandteil von Membranen ist (Lubin (54), Silber (84), Tappel (90)). Hierbei stehen Membran-Tocopherol (die biologisch wirksame Form) und Serum-Tocopherol in gegenseitigem Austausch, welcher energieunabhängig und mit großer Geschwindigkeit stattfindet (Silber (84)). Jacob und Lux (40) konnten zeigen, daß die Lipid-Peroxidation durch H_2O_2 zu einer Verminderung an Membran-Phospholipiden führt und deren Zerstörung sowie der zusätzlich stattfindenden Oxidation von SH-Gruppen die Hämolyse folgt. Mehrfach wurde eine umgekehrte Beziehung zwischen H_2O_2 -in-vitro-Hämolyse und der Serum-Tocopherol-Konzentration nachgewiesen (Binder (8, 9), Gordon (27, 28), Horwitt (35), Mackenzie (56), Nitkowski (65)).

9.1.1. H_2O_2 -in-vitro-Hämolyse bei zum Termin geborenen Neugeborenen und Säuglingen

Die eigenen Untersuchungen über die Peroxid-Hämolyse von Erythrozyten von zum Termin geborenen Neugeborenen und Säuglingen und deren Lebensalter zeigten

Folgendes:

Die H_2O_2 -Empfindlichkeit der Erythrozyten Neugeborener innerhalb der ersten drei Lebenswochen ist signifikant höher als jenseits der dritten Woche. Die höchsten Peroxid-Hämolyse-Werte fanden wir in der ersten Woche. Die Mittelwerte der H_2O_2 -Hämolyse nehmen von Gruppe I bis zur Gruppe IV (s. Tab. 1 und Abb. 1) ab, ebenso die Streubreiten, die wiederum in der Gruppe I (Tab. 1) am höchsten sind. Die hier gefundenen Mittelwerte der H_2O_2 -Hämolyse von Neugeborenen, 0 - 14 Tage alt, (Gruppe I und II, Tab. 1) von 32,0 bzw. 13,25 % kommen den Ergebnissen von Gordon, Nitkowski et al. und Rose sehr nahe. Gordon (27) fand direkt nach Geburt eine mittlere H_2O_2 -Hämolyse von 34 - 49 %, wobei etwa die Hälfte der Neugeborenen mehr als 50 % überschritten und bis zu 26 % der Neugeborenen 10 % Hämolyse unterschritten. Bei einer nicht geringen Zahl von nur wenige Tage alten Neugeborenen wurde eine außerordentlich niedrige (um 1 %) H_2O_2 -Hämolyse gefunden (s. Abb. 1). Da bei Neugeborenen wiederholt sehr niedrige Serum-Tocopherol-Konzentrationen nachgewiesen wurden (Filer (20), Gordon (27, 28), Nitkowsky (65)), wird die erhöhte H_2O_2 -Empfindlichkeit in den ersten Lebenstagen auf einen physiologischen Tocopherolmangel wegen der relativen Impermeabilität der menschlichen Plazenta für Tocopherol zurückgeführt (Abderhalden (1, 2), Gordon (27), Rose (72)). Die große Streubreite der Peroxid-Hämolyse, 0,6 - 94,5 in der ersten, 0,3 - 59,0 % in der zweiten Lebenswoche ist schwer zu erklären. Als mögliche Ursachen kommen ein ungleicher Tocopherolbedarf, verminderte, bzw. unterschiedliche Resorptionsfähigkeit, unterschiedlicher Gehalt an H_2O_2 -labilen Fettsäuren und andere Antioxidans-Mechanismen (Osaki (68)) infrage. Der altersabhängige, in den ersten drei Lebenswochen zu beobachtende Abfall der H_2O_2 -Hämolyse von termingerecht geborenen Säug-

lingen ist durch das nachweisbare, entsprechend steile Ansteigen des Serum-Tocopherols leicht zu erklären (Filer (20), Goldbloom (26), Melhorn (59), Nitkowsky (65)) fanden bei sechs-Wochen-alten, nicht gestillten Säuglingen eine mittlere Serum-Tocopherol-Konzentration von 0,33 mg %, bei gleich alten, gestillten Säuglingen mit 0,72 mg % doppelt so hohe Werte. Für Säuglinge, älter als drei Wochen (Gruppen IV - X der Tab. 1), betrug in den eigenen Untersuchungen die mittlere H_2O_2 -Hämolyse $1,46 \pm 1,31$ %, diejenige erwachsener Kontrollen $0,62 \pm 0,47$ %. Diese Ergebnisse, der Rückgang der mittleren Hämolyse der Altersgruppen I - III und der Abfall gesteigerter H_2O_2 -Hämolyse im Einzelfall (Pfeil in Abb. 1) zeigen klar, daß der Tocopherolgehalt der verwendeten Milch (0,8 - 1,06 mg Tocopherol/100 ccm) ausreichte, die Vitamin-E-mangel-bedingte gesteigerte H_2O_2 -Hämolyse zu beheben.

9.1.2. H_2O_2 -in-vitro-Hämolyse bei Frühgeborenen

Die H_2O_2 -Empfindlichkeit von Erythrozyten Frühgeborener während der ersten Lebenstage ist nicht größer als die von termingerecht geborenen Neugeborenen (György (31), Nitkowski (65)). Das gleiche gilt für die Serum-Tocopherol-Konzentration. Mit zunehmendem Lebensalter und bei Ernährung mit nur teilweise adaptierter Milch wurden jedoch ab der dritten bis zur zehnten Woche gesteigerte Peroxid-Hämolyse und entsprechend niedrige Serum-Vitamin-E-Konzentrationen beobachtet (Goldbloom (26), Gordon (27, 29), Lo (52), Mackenzie (56), Melhorn (59), Nitkowski (65)). Dieser, meist zwischen der sechsten und achten Woche auftretende Vitamin-E-Mangel wird auf mehrere Ursachen zurückgeführt.

Auf die geringe, durch die verkürzte Tragzeit noch zusätzlich verminderte, diaplazentare Versorgung durch die relativ tocopherolundurchlässige menschliche Plazenta ist schon hingewiesen worden. Melhorn und Gross (58) fanden ferner, daß Frühgeborene in den ersten zwölf Lebenswochen in Abhängigkeit von der Tragzeit und deren Geburtsgewicht nicht in der Lage sind, ausreichend Vitamin E enteral zu resorbieren. Der in der vierten bis 10. Woche auftretende, häufig mit einer mäßigen hämolytischen Anämie verbundene Vitamin-E-Mangel Frühgeborener ist deswegen mit oraler Tocopherol-Zufuhr nicht zu beheben. Meine Untersuchungen haben schließlich gezeigt, daß die bei Frühgeborenen übliche, frühzeitig beginnende Eisenprophylaxe (die von mir untersuchten Frühgeborenen erhielten ab der vierten bis achten Woche täglich 10 - 20 mg Fe^{++}) einen ungünstigen Effekt auf die Vitamin-E-Versorgung haben kann. Diese kann einerseits durch zusätzlich verminderte, d.h., vom Reifegrad unabhängige Tocopherol-Resorption bei gleichzeitiger oraler Eisenzufuhr in Mengen von 10 - 20 mg täglich erklärt werden (Melhorn (58)). Außerdem scheint andererseits die durch Fe^{++} hervorgerufene Lipid-Peroxydation von Erythrozyten-Membranbestandteilen (Smith G.J. et al., Smith K.A. et al., erwähnt bei Melhorn (58)) einen erhöhten Tocopherolbedarf Frühgeborener zu bedingen. Die vom Serum-Tocopherol unabhängige, gesteigerte H_2O_2 -Empfindlichkeit ist durch die Wirkung des Fe^{++} ohne weiteres erklärlich. Wie aus Abb. 2 zu entnehmen ist, ließ sich in meinen Untersuchungen im Gegensatz zu termingerecht geborenen Neugeborenen bei Frühgeborenen auch nach der dritten Lebenswoche eine erhöhte H_2O_2 -Empfindlichkeit feststellen. Die Unterteilung

der Frühgeborenen nach deren Tragzeit und Geburtsgewicht (Abb. 2) macht bezüglich deren H_2O_2 -Empfindlichkeit keinerlei Unterschiede deutlich. Das schließt nicht aus, daß bei einer größeren Zahl von Untersuchungen Unterschiede herausgekommen wären. Interessanterweise finden sich jedoch bei fünf Frühgeborenen mit einem postkonzeptionalen Alter von 33 bis 35 SSW (Abb. 3) erstaunlich niedrige H_2O_2 -Hämolyse-Werte zwischen 0,3 und 2,4 %. Die H_2O_2 -Empfindlichkeit der Erythrozyten und die Serum-Tocopherol-Konzentration sind, wie Mackenzie (56) und auch Melhorn (58) berichten, nicht in allen Fällen deutlich korreliert. Der breite Streubereich erhöhter H_2O_2 -Hämolyse von Frühgeborenen-Erythrozyten zwischen der 33. und 41. SSW (Abb. 3) und die vom Reifegrad abhängige fallende Tendenz der Peroxid-Hämolyse (Abb. 3) sind mit Ergebnissen früherer Untersuchungen übereinstimmend (Gordon (29), Mackenzie (55), Melhorn (59)). Die Frühgeborenen mit gesteigerter H_2O_2 -in-vitro-Hämolyse waren klinisch und von den sonstigen Laboruntersuchungen her unauffällig.

9.1.3. H_2O_2 -in-vitro-Hämolyse bei Frühgeborenen mit hämolytischer Anämie

Zwei Frühgeborene fielen jedoch in der elften bzw. vierzehnten Lebenswoche durch gesteigerte H_2O_2 -in-vitro-Hämolyse, Anämie und Retikulozytose auf. Der Gedanke lag nahe, es könnte sich hierbei um eine Vitamin-E-Mangel-bedingte hämolytische Anämie handeln (Lo (51), Melhorn (57, 58), Oski (67)). Überraschend war, daß die fünftägige orale Zufuhr von α -Tocopherol in der sehr hohen Dosierung von 100 mg/tgl., die in früheren Untersuchungen (Goldbloom (26), Gordon (29), Lo (51), Mackenzie (55), Melhorn (58)) regelmäßig gesteigerte Peroxid-

Hämolyse-Werte innerhalb von drei bis fünf Tagen auf Normalwerte (d.h. weniger als 6 %) senkte, ohne Effekt auf die beträchtlich erhöhte H_2O_2 -Hämolyse beider Frühgeborener blieb (Abb. 5). Wie bei allen anderen Frühgeborenen wurde bei beiden Säuglingen im zweiten Lebensmonat mit der Eisenprophylaxe begonnen. Eine durch übermäßig hohe Fe-Zufuhr hervorgerufene, hämolytische Anämie und ein deshalb erhöhter Tocopherol-Bedarf sind möglich. Wegen nicht durchgeführter Serum-Vitamin-E-Bestimmungen ist ein vorbestehender Tocopherol-Mangel bzw. eine ineffektive Zufuhr nicht ganz auszuschließen, bei den applizierten Mengen jedoch sehr unwahrscheinlich. Die durch Vitamin E nicht zu beeinflussende Peroxid-Hämolyse konnte bei einem Frühgeborenen durch siebentägige orale Applikation von 40 mg Folsäure täglich prompt von 85 auf 0 % H_2O_2 -Hämolyse gesenkt werden (s. Abb. 5). Der Einfluß der Folsäure auf die H_2O_2 -Empfindlichkeit dieser Erythrozyten ist aus den bisher vorliegenden Angaben nicht abzuleiten, es liegt jedoch nahe, daß möglicherweise noch andere Faktoren - wie schon das Beispiel Eisen zeigte - als α -Tocopherol als solches auf die Peroxid-Empfindlichkeit der roten Blutzellen einwirken könnten. Es soll hier erwähnt werden, daß bei Frühgeborenen im Gegensatz zu termingerecht Geborenen erheblich erniedrigte Serum-Folsäure-Konzentrationen nachgewiesen werden konnten (Shojania (81)).

9.1.4. H_2O_2 -in-vitro-Hämolyse bei Säuglingen mit hämatologischen und infektiösen Erkrankungen

Jenseits der Neugeborenen-Periode sind im wesentlichen vier Erkrankungen zu nennen, die zu einer gesteigerten H_2O_2 -Hämolyse führen können: Steatorrhoische mit Pankreassaft- bzw. Galleabflußbehinderung

einhergehende Erkrankungen (Gallengangsatresie, neonatale Hepatitis, Mucoviszidose), "Enteritiden", Sepsis und hämolytische Anämien. Die zuerst genannten Erkrankungen werden später ausführlich diskutiert. Die Ursache gesteigerter H_2O_2 -Hämolyse bei Enteritis ist der Tocopherolmangel. Die verminderte Resorptionsfähigkeit des geschädigten Dünndarms wurde durch Verminderung der Tocopherol-Indices bei Vitamin-E-Belastung direkt nachgewiesen (Filer (20)). Binder (8, 9) fand bei Erwachsenen Verminderung des Serum-Tocopherols und erhöhte H_2O_2 -Hämolyse. Die H_2O_2 -Hämolyse von fünf acht-Wochen-alten an Enteritis erkrankten Säuglingen war mäßig gesteigert, 7,6 - 65,6 % (Abb. 4). Beträchtlich erhöhte Peroxid-Hämolyse, 24 - 81,8 %, wurde bei vier sechs-Wochen-alten Säuglingen mit gramnegativer bzw. Candida-Sepsis nachgewiesen. Als Ursache der gesteigerten H_2O_2 -in-vitro-Hämolyse kommt eine verminderte Tocopherol-Resorption durch Darmbeteiligung (Filer (20)) bzw. eine direkte Membranschädigung der Erythrozyten in Betracht. Ob die H_2O_2 -in-vitro-Hämolyse der roten Blutzellen durch Antibiotika bzw. Antimykotika beeinflusst wird, ist bisher nicht untersucht worden. Eine weitere Erkrankung, bei welcher gesteigerte Peroxid-Hämolyse zu beobachten ist, sind immun-hämolytische Anämien, bedingt durch Inkompatibilität im A-, B-, O-, bzw. Rh-System. Die H_2O_2 -Hämolyse-Werte von drei bis 15-Tage-alten Neugeborenen mit immunhämolytischer Anämie lagen zwischen 40 und 70 % (Abb. 4). Überraschend war die Peroxid-Hämolyse auch nach Austausch-Transfusion unverändert hoch. Wegen nicht durchgeführter Serum-Tocopherol-Messungen ist nicht klar, ob ein Vitamin-E-Mangel oder eine Antikörper-bedingte Membranschädigung der Erythrozyten vorgelegen hat. Allerdings konnte von anderen Autoren (Melhorn (57)) sowohl bei Erythro-

blastosis fetalis als auch bei anderen hämolytischen Anämien und Hämoglobinopathien eine unabhängig vom Serum-Tocopherol beträchtlich gesteigerte H_2O_2 -in-vitro-Hämolyse nachgewiesen werden. Ferner konnte bei einem Säugling mit materno-fetaler Transfusion eine über die Norm gesteigerte H_2O_2 -Hämolyse (Abb. 4) festgestellt werden. Eine Antikörper-bedingte Membran-Schädigung der Erythrozyten ist hierbei vielleicht denkbar. Ein Vitamin-E-Mangel ist auch in diesem Fall nicht sicher auszuschließen.

9.2. Untersuchungen zur differentialdiagnostischen Unterscheidung von Gallengangs- atresie und neonataler Hepatitis

Von besonderem Interesse für die Neonatologie war die Behauptung von Lubin et al. (53), daß die H_2O_2 -in-vitro-Hämolyse mit großem Nutzen für die differentialdiagnostische Abgrenzung der Gallengangsatresie von anderen Formen der protrahierten Gelbsucht mit acholischen Stühlen herangezogen werden kann. Auf diesen Punkt soll daher näher eingegangen werden, wobei vor allem auch die Wertigkeit anderer klinischer Parameter und serumchemischer Untersuchungen zu diskutieren ist. Die Diskussion beschränkt sich auf die Differentialdiagnose von neonataler Hepatitis und Gallengangsatresie, da andere Formen des Verschlußikterus' im frühen Säuglingsalter durch entsprechende Untersuchungen, z.B. Virusnachweis, heute ätiologisch diagnostiziert werden können.

9.2.1. Anamnestische Angaben und physikalische Zeichen

In meinen Untersuchungen waren alle Säuglinge mit den Zeichen der obstruktiven Gelbsucht zum Termin geboren, mit Ausnahme von zweien (Pat. 4, 16, Tab. 2, 4). Das Geburtsgewicht entsprach der Tragzeit, ausgenommen Patient 13, Tab. 3. Der Schwangerschaftsverlauf war störungsfrei, Geschwistererkrankungen wurden nicht berichtet.

9.2.1.1. Ikterus und Acholie

Von acht Patienten mit der Diagnose "extrahepatische Gallengangsatresie/-hypoplasie" wurde der Ikterus bei einem bei Geburt, bei zweien in der ersten Woche

und bei drei weiteren in der vierten Woche festgestellt (s. Tab. 2). Die Stühle waren, abgesehen von einem Patienten (Nr. 4), seit Geburt acholisch (s. Tab. 2). Ähnliche Angaben über den Beginn des Ikterus bzw. über acholische Stühle finden sich sehr zahlreich in früheren Studien (Ahrens (3), Benett(5), Christy (15), Krovetz (48, 49), Moore (62), Norman (66, 67)). Myers et al. fanden bei 18 bereits bei Geburt und bei 37 Neugeborenen bis zur zweiten Woche einen Ikterus. Kaye et al. (44) konnten erst in der achten Woche die Zeichen des Verschlukikterus in zwei Fällen von Gallenwegsatrie nachweisen. Bemerkenswert sind die Daten von Pat. Nr. 4 (s. Tab. 2); in der vierten Woche wurden der Beginn des Ikterus und die Acholie der Fäces verzeichnet. Zugleich lag noch eine BO-Inkompatibilität bei dem Frühgeborenen vor. Auf diese Kombination von Blutgruppeninkompatibilität und congenitaler Gallengangsatrie wurde hingewiesen (Paul (69)). Diese späte "Fäcesacholie" mit vorausgehend normal gefärbten Stühlen bei extrahepatischer Gallengangsatrie ist in wenigen früheren Studien (Kaye (44), Klackenburg (45)) erwähnt. Eine Erklärung dafür ist nicht einfach. Die These, die kongenitale Gallenwegsatrie als Hemmungsmißbildung in utero zu erklären, wäre damit erheblich in Frage gestellt (Beneke (4), Yllpö (101)). Bei vier von fünf Neugeborenen mit der Diagnose "neonatale Hepatitis" wurde der Beginn des Ikterus in der ersten Lebenswoche festgestellt (s. Tab. 3), bei einem weiteren Neugeborenen in der zweiten Woche. In einem Fall fand sich zugleich eine AO-Inkompatibilität (Pat. 11, Tab. 3). Dieser frühe Beginn der Gelbsucht bei neonataler Hepatitis wird in zahlreichen Studien übereinstimmend betont (Benett (5), Craig (16), Gellis (22), Harris (32),

Kaye (44)). So berichtet auch Thaler (93), daß 27 von 35 Neugeborenen bereits in der ersten Lebenswoche ikterisch waren. Allerdings muß erwähnt werden, daß auch mit einem Beginn des Ikterus' ab der sechsten bis achten Woche zu rechnen ist (Bennett (5), Thaler (95)). Auffallend ist die große Zahl an männlichen Neugeborenen. Frühgeborene sollen besonders häufig erkranken (Harris (32), Thaler (92, 93)). Auch Geschwistererkrankungen, teils mit foudroyantem Verlauf, wurden berichtet (Dible (18), Hsia (38), Krainin (47), Lawson (51), Thaler (91)). Entfärbte Stühle waren bei drei Neugeborenen bereits bei Geburt festgestellt worden. Bei den anderen Säuglingen wurde die Fäcesacholie in der zweiten bzw. dritten Woche bemerkt. Die Dauer des Ikterus variierte zwischen drei Tagen und sechs Monaten (Pat. 10 und 12, Tab. 3) und bleibt damit im Rahmen früherer Untersuchungen (Craig (16), Gellis (21), Harris (32), Kaye (44). Thaler und Mitarbeiter (91, 92) berichteten eine noch längere Dauer der Gelbsucht. Aus der Gegenüberstellung der anamnestischen Angaben ist weder durch den Beginn des Ikterus noch durch das Auftreten der Entfärbung der Stühle eine sichere differentialdiagnostische Unterscheidung möglich (Bennett (5)), es sei denn, die Acholie tritt erst nach einigen Wochen auf. Dies spricht mit hoher Wahrscheinlichkeit für eine neonatale Hepatitis oder eine cholestatische Erkrankung verschiedener Ursache (s. Tab. 4). Jedoch scheint in Einzelfällen auch bei Gallengangsatresie eine späte Fäces-acholie möglich zu sein (Kaye (44), Klackenburg (45)).

9.2.1.2. Klinischer Verlauf

Von den hier untersuchten acht Säuglingen mit der Diagnose Verschlaußikterus bei anatomisch durchgängigen Gallenwegen (fünf Patienten mit neonataler Hepatitis, drei Pat. mit "Cholestase unterschiedlicher Ursache") heilte bei sechs Säuglingen die Erkrankung folgenlos aus. Bei zwei Säuglingen (Pat. 10 und 12, Tab. 3) entwickelte sich eine im sechsten Lebensmonat bioptisch gesicherte sekundäre biliäre Zirrhose der Leber (Craig (16), Dible (18), Gellis (21), Lawson (50), Thaler (91, 93)). Diese Säuglinge waren im zweiten Lebensmonat zur endgültigen Sicherung der Diagnose laparotomiert worden. Die acht hier untersuchten Säuglinge mit der Diagnose Gallengangsatresie hatten ausnahmslos bei Kontrollbiopsien im Laufe des ersten Lebensjahres eine biliäre Leberzirrhose entwickelt (Christy (15), Myers (63), Moore (62), Thaler (94)).

9.2.2. Serumchemische Leberfunktionswerte

Die Diskussion der Leberfunktionstests beschränkt sich auf die Untersuchungen, die bei extrahepatischer Gallenwegsatresie präoperativ (s. Tab. 5, Abb. 6) und im Falle neonataler Hepatitis vor der chirurgischen Exploration, bzw. während der obstruktiven ikterischen Phase durchgeführt wurden.

9.2.2.1. Präoperative Serum-Bilirubin-Bestimmungen

Die Mittelwerte von totalem und konjugiertem Serum-Bilirubin von acht Säuglingen mit Gallengangsatresie (s. Tab. 5) entsprechen fast genau den bei fünf jungen Säuglingen mit neonataler Hepatitis gefundenen Werten (Hsia (37), Thaler (95)).

Wie Abb. 6 deutlich macht, liegen, ausgenommen vier Laborbestimmungen, alle Werte von konjugiertem Serum-Bilirubin im Bereich zwischen 4 und 10 mg % (Christy (15)). Trotzdem findet sich bei Gallenwegsatresie eine erhebliche Streubreite, 2,1 - 12,9 mg % (s. Tab. 5), die sich mit der bei neonataler Hepatitis, 2,3 - 13,3 mg % (s. Tab. 6) fast vollständig deckt. Eine Differenzierung mittels eines Einzelwerts oder auch mehrerer Bestimmungen ist damit vollkommen ausgeschlossen.

Eine direkte Beziehung zwischen Alter und gefundenem Serum-Bilirubin während der ersten drei Monate besteht nicht. Jenseits des dritten Lebensmonats konnte ein Anstieg des mittleren Serum-Bilirubins bei Gallengangsatesie nachgewiesen werden (Hsia (37), Kumate (50), Thaler (95)). Christy et al. (15) fanden jedoch eine erhebliche Variabilität des Bilirubins während des dritten bis siebten Monats. Aufgrund der großen Variabilität des Serum-Bilirubins der erkrankten Säuglinge untereinander (Christy (15), Krovetz (48), Kumate (50)) wurden wiederholt wöchentliche Serum-Bilirubin-Untersuchungen zur Erkennung eines Trends vorgeschlagen (Bennett (5), Hays (34), Hsia (37), Krovetz (48)). Mit Hilfe dieser Trendbeobachtungen konnten Hsia et al. (37) bei sechs von zehn Säuglingen mit neonataler Hepatitis einen "Abfall" des Serum-Bilirubins und bei 22 Säuglingen mit Gallengangsatesie ein kontinuierliches Ansteigen, bei zweien ein "Konstantbleiben" des Bilirubins, feststellen.

Die hier durchgeführten Serienbestimmungen von Serum-Bilirubin brachten für die Gallenwegsatresie nur einmal einen Anstieg, in zwei Fällen ein "Konstantbleiben" und bei drei Säuglingen einen "Abfall". Bei vier von fünf Säuglingen mit neonataler Hepatitis wurde ein

Abfall des Serum-Bilirubins und bei einem ein Konstantbleiben beobachtet (Abb. 7). Diese Beobachtungen der "fallenden" Tendenz des konjugierten Serum-Bilirubins stehen damit in Einklang zu früheren Untersuchungen (Hays (34), Hsia (37), Krovetz (48)).

Die Gegenüberstellungen der beiden Abbildungen 6 und 7 zeigen jedoch klar die Unbrauchbarkeit der Trendbeobachtungen von Serum-Bilirubin als Mittel der Diagnose. Denn, wie erwähnt, kommt auch bei Gallengangsatriesie der "abfallende Typ" während der ersten drei Lebensmonate vor, was ebenfalls Krovetz (48) bei einer größeren Zahl von Patienten nachweisen konnte. Eine Unterscheidung von neonataler Hepatitis und kongenitaler Gallengangsatriesie mittels wöchentlicher Bilirubin-Bestimmungen ist damit nicht möglich.

9.2.2.2. Präoperative Serum-AP bzw. Serum-LAP-Bestimmungen

Was die alkalische Phosphatase anlangt, ist auch diese während der ersten zwölf Wochen zur Differentialdiagnose der obstruktiven Gelbsucht ungeeignet (Hsia (37), Thaler (94)). In sieben von acht Säuglingen wurden nämlich normale Serum-AP-Werte gefunden. Ähnliche Angaben, jedoch nicht in einem so hohen Prozentsatz, wurden immer wieder gemacht (Harris (32), Hsia (37), Rutenburg (76)). Bei einem der acht Säuglinge, der die erhöhte Serum-AP aufwies, wurde im Rahmen der Probelaparotomie im Alter von 14 Wochen (Pat. Nr. 8) eine Gallengangshypoplasie mit biliärer Zirrhose festgestellt.

Diese Ergebnisse stehen im Gegensatz zu früheren Studien, in denen die stark erhöhte Serum-AP erwähnt wird (Krovetz (48)). Allerdings wurden die Erhöhungen erst nach dem dritten Monat (Thaler (95)) und nicht

in allen Fällen beobachtet. Beträchtliche Serum-AP-Erhöhungen wurden bei vier Säuglingen mit Hepatitis und bei den drei Säuglingen mit cholestatischen Erkrankungen unterschiedlicher Ursache (s. Tab. 4) beobachtet.

Im Gegensatz zu dem Vorherigen war in allen Fällen von obstruktiver Gelbsucht unabhängig von der Behinderung des Galleabflusses eine erhöhte Serum-LAP nachweisbar (Miller (61)). Ein Unterschied der Serum-LAP-Werte zwischen Gallengangsatresie und neonataler Hepatitis war im Gegensatz zu Rutenburg (76), welcher nur bei Gallenwegsatresie besonders hohe Werte verzeichnet hat, in dieser Untersuchung nicht festzustellen (Butenandt (14), Norman (66)).

Mit fortschreitendem Alter, insbesondere nach dem zweiten Lebensmonat, steigen die S-LAP-Werte an. Vielleicht sind damit die hohen Werte in Rutenburgs Studie zu erklären, da auch Patienten bis zum neunten Monat mit eingeschlossen sind. Verantwortlich für den Anstieg der Serum-LAP könnte die Ductuli-Proliferation bei Galleabflußstörungen sein, zumal hohe LAP-Aktivitäten in den Ductuli histochemisch nachweisbar sind (Rosenholtz (73)). Abschließend läßt sich feststellen, daß die Serum-LAP im frühen Säuglingsalter ein sehr empfindlicher Parameter für den Nachweis der Verlegung der Gallenwege ist. Zur Klärung der Ursache der Obstruktion ist sie jedoch nicht geeignet (Butenandt (12, 14)).

9.2.2.3. Präoperative Bestimmungen der Serum-Transaminasen

Kove et al. (46) behaupten, mit Hilfe der Serum-Transaminasen wäre die Differentialdiagnose der obstruktiven Gelbsucht im frühen Säuglingsalter möglich, wenn

man deren Erhöhung, Beginn der Erhöhung und deren Tendenz beobachten würde. Diese These wurde mehrfach widerlegt (Brent (10), Butenandt (12, 13), Norman (66), Rutenburg (76), Thaler (95)). Der geforderte Anstieg der Serum-Transaminasen wurde in keinem Fall der hier beobachteten neonatalen Hepatitis erreicht. Die leichten Erhöhungen der Serum-Transaminasen bei extrahepatischer Gallengangsatresie, die mit fortschreitendem Alter zunahmen, ließen sich auch hier nachweisen (Kumate (50), Norman (66), Rutenburg (76), Thaler (95)). Die Erhöhungen der Transaminasen bei neonataler Hepatitis erreichten, ausgenommen bei einem Säugling (Pat. Nr. 12), dieselben Ausmaße wie bei Gallenwegsatresie (Norman (66), Rutenburg (76), Thaler (95)). Obwohl die Mittelwerte von S-GOT und S-GPT (s. Tab. 4 bzw. 5) bei Hepatitis etwas höher lagen, ist der Überlappungsbereich wegen der großen Streubreite derart groß, daß nur einige Bestimmungen des Pat. Nr. 12 außerhalb davon blieben. Die differentialdiagnostische Unterscheidung der beiden sehr ähnlichen Krankheiten mittels der Serum-Transaminasen ist daher unmöglich.

9.2.2.4. Weitere präoperative serumchemische und hämatologische Laborwerte

Keine Unterschiede zwischen den beiden Erkrankungen fanden sich bezüglich der Hämoglobin-Konzentration, des Gesamteiweißes, der Albumin/Globulin-Ratio und der Prothrombinzeit.* Das Australia-Antigen blieb in den untersuchten Fällen, neun, sowohl bei neonataler Hepatitis als auch bei Gallengangsatresie stets negativ (Norman (66)). Das SH-Virus scheint damit als Ursache für die neonatale Hepatitis bzw. Gallengangsatresie (Stokes (88)) wenig wahrscheinlich zu sein.

*) Zur Zeit der Untersuchungen war der Zusammenhang von protrahiertem Neugeborenen-Ikterus mit einem α -Antitrypsin-Mangel noch nicht bekannt, so daß hierzu keine Untersuchungen gemacht wurden.

9.2.3. H_2O_2 -in-vitro-Hämolyse-Test bei der Differentialdiagnose von Gallengangsatresie und neonataler Hepatitis

Lange Zeit ist bekannt, daß Säuglinge mit extrahepatischer Gallengangsatresie Tocopherol schlecht resorbieren (Filer (20)) und aufgrund dessen eine Tocopherol-Mangel-bedingte, gesteigerte H_2O_2 -in-vitro-Hämolyse feststellbar ist (Gordon (28)). Der Versuch der differentialdiagnostischen Unterscheidung von neonataler Hepatitis und Gallengangsatresie mit Hilfe des Peroxid-Hämolyse-Tests ist nach Lubin et al. (53) gut möglich, was durch neuere Untersuchungen von Melhorn et al. (60) mit Einschränkungen bestätigt werden konnte.

9.2.3.1. Einschränkungen in der differentialdiagnostischen Anwendung

In den eigenen Untersuchungen war die erste Frage: Ab welchem Alter ist der Peroxid-Hämolyse-Test zur Differentialdiagnose des Verschlußikterus' geeignet? Wie Abb. 1 und Tab. 1 verdeutlichen, wird bei zum Termin geborenen ausgewählten Neugeborenen bis zur dritten Lebenswoche erhöhte H_2O_2 -Empfindlichkeit beobachtet. Diese ist in fast allen Fällen durch einen "physiologischen" Tocopherolmangel bedingt (Abderhalden (1, 2)). Für Frühgeborene gilt (s. Abb. 2 bzw. 3), daß eine gesteigerte Peroxid-Hämolyse auch nach der dritten Woche nachweisbar ist.

Die zweite Frage war, ob möglicherweise andere Krankheiten mit gesteigerter H_2O_2 -in-vitro-Hämolyse einhergehen. So konnte bei bestimmten hämolytischen Anämien, bei Sepsis und Enteritis auch nach der dritten Woche erhöhte Peroxid-Empfindlichkeit der Erythrozyten nachgewiesen werden (s. Abb. 4). Bei der Bewertung der

H₂O₂-in-vitro-Hämolyse im Falle der obstruktiven Gelbsucht sind die oben angegebenen Befunde zu berücksichtigen.

9.2.3.2. Präoperative Serienbestimmungen der H₂O₂-in-vitro-Hämolyse

Wie aus Tab. 7 zu entnehmen ist, in der präoperative Peroxid-Hämolyse-Bestimmungen bei beiden Krankheiten einander gegenübergestellt sind, wurden sieben Säuglinge mit Gallengangsatresie und fünf Säuglinge mit Hepatitis, bzw. drei Säuglinge mit "cholestatischen Erkrankungen" unterschiedlicher Ursache mit einem Alter von 22 - 102, bzw. 28 - 88 Tagen untersucht. Damit fallen sie also nicht, was deren Alter anlangt, in die ersten drei Lebenswochen. Jedoch wurden zwei Frühgeborene untersucht (s. Tab. 2, 4).

Die Mittelwerte der H₂O₂-Hämolyse bei Gallengangsatresie liegen erheblich höher als die bei Hepatitis gefundenen Hämolysen (s. Tab. 7). Der Streubereich bei Gallengangsatresie ist klein (74,2 - 91,0 %). Er reicht dagegen bei neonataler Hepatitis, bzw. "cholestatischen Erkrankungen" von 0,2 - 90 % Hämolyse (s. Tab. 7).

Die aus früheren Untersuchungen (Lubin (53), Melhorn (60)) angegebene Grenzmarke von 80 % H₂O₂-Hämolyse, oberhalb derer von einem positiven PH-Test gesprochen wird, liegt in dieser Untersuchung bei 70 % H₂O₂-Hämolyse (s. Abb. 10, 12). Aus Tabelle 7 und den Abbildungen 8, 9 u. 10 ist weiter erkennbar, daß sich die Werte der H₂O₂-Hämolyse aufgrund der großen Variationsbreite bei Hepatitis im Bereich zwischen 70 und 90 % stark überlappen. Deswegen ist eine Einzelbestimmung der H₂O₂-Hämolyse von mehr als 70 % differentialdiagnostisch nicht brauchbar. Bleibt die Peroxid-Hämolyse bei nachfolgenden Untersuchungen mehrmals oberhalb 70 %, läßt

sich pauschal nur sagen, daß eine vollkommene Obstruktion der Gallenwege zum Zeitpunkt der Untersuchung vorliegt. Fällt jedoch die H_2O_2 -Hämolyse bei weiteren Untersuchungen unter 70 %, oder sogar unter 10 %, so ist eine Gallengangsatresie ausgeschlossen.

Bei neonataler Hepatitis konnte bei drei Säuglingen bereits bei der ersten Untersuchung weniger als 10 % H_2O_2 -Hämolyse, bei drei weiteren innerhalb von zwei Wochen ein Abfall unter 10 % beobachtet werden. Drei Säuglinge wiesen über Wochen H_2O_2 -Hämolyse-Werte von mehr als 70 % auf, von denen der eine nur kurze Zeit beobachtet werden konnte, bei dem anderen durch Virus-Nachweis die Diagnose Cytomegalie gesichert wurde.

Prä- und postoperative Serienbestimmungen der H_2O_2 -Hämolyse bewegten sich bei nicht korrigierbarer Gallengangsatresie im Bereich zwischen 70 und 90 % Hämolyse (s. Tab. 8, Abb. 8). Der postoperative Abfall der H_2O_2 -Hämolyse eines Säuglings mit Hypoplasie (Pat. 10, Pfeil 1 in Abb. 8) läßt vermuten, daß für kurze Zeit nach der Operation kein totaler Block des Galleabflusses vorgelegen haben kann. Inwieweit Bluttransfusionen einen Einfluß auf diesen Abfall gehabt haben können, ist schwer zu beurteilen. Allerdings bekamen auch fünf weitere Säuglinge mit Gallengangsatresie postoperativ Blutübertragungen, ohne daß dies einen Einfluß auf die H_2O_2 -Hämolyse gehabt hätte. Ist es operativ möglich, die Atresie zu beseitigen (Pat. 7, Pfeil 2 in Abb. 8), wird auch der PH-Test negativ (6,7 bzw. 19,2 % H_2O_2 -Hämolyse). Somit ist durch wöchentliche, postoperative H_2O_2 -Hämolyse-Bestimmungen die Funktionsfähigkeit enterobiliärer Anastomosen beurteilbar.

9.2.3.3. H_2O_2 -in-vitro-Hämolyse unter Tocopherol-Belastung

Es wurde nun untersucht, welchen Effekt Tocopherol auf die H_2O_2 -Hämolyse bei beiden Erkrankungen hat. Orale Zufuhr von Vitamin E zusammen mit Gallensäuren führt bei extrahepatischer Gallengangsatresie zu einer Senkung der H_2O_2 -in-vitro-Hämolyse (Lubin (53)). Durch fünftägige orale Vitamin-E-Belastung von 20 mg/kg Körpergewicht war bei drei Säuglingen mit der operativen Diagnose Gallenwegsatresie (s. Abb. 9) in keinem Fall eine Senkung der H_2O_2 -in-vitro-Hämolyse unter die 70-%Marke zu erreichen. Es war jedoch möglich, innerhalb von drei bis sieben Tagen nach oraler Tocopherolapplikation die Peroxid-Hämolyse von zwei Säuglingen mit neonataler Hepatitis zu senken (s. Abb. 9). Andererseits zeigt das leichte Ansteigen der H_2O_2 -Hämolyse eines Säuglings mit neonataler Hepatitis (s. Abb. 9, Pat. 10 der Tab. 3), daß bei völliger Behinderung des Galleabflusses die Differenzierung zwischen neonataler Hepatitis und Gallengangsatresie auch durch Tocopherolbelastung nicht immer möglich ist.

Durch Untersuchungen der Vitamin-E-Resorption und der Beeinflussbarkeit der H_2O_2 -Hämolyse bei Tocopherol-Belastung hatten Melhorn et al. (60) signifikante Unterschiede bei Säuglingen mit obstruktiver Gelbsucht festgestellt. Die Serum-Antwort-Kurven nach einmaliger Vitamin-E-Belastung (25 mg / kg Körpergewicht) waren im Falle der Gallengangsatresie extrem flach (Filer (20), Melhorn (60)). Diese Ergebnisse und die bei Gallengangsatresie nicht beeinflussbare gesteigerte H_2O_2 -Hämolyse stimmen mit den hier gefundenen Ergebnissen gut überein (s. Abb.9). Auf der anderen Seite muß, übereinstimmend mit Lubin et al. (53), der bei einem von sieben Säuglingen keinen

Abfall der gesteigerten Peroxid-Hämolyse (1 80 %) beobachten konnte, festgestellt werden, daß auch in unseren Untersuchungen bei einem Säugling mit Hepatitis eine Senkung der erhöhten H_2O_2 -Hämolyse nicht beobachtet werden konnte. Dies steht im Widerspruch zu Melhorns Studien (60), in denen bei neonataler Hepatitis ein gegenüber der Gallengangsatriesie signifikant höherer Vitamin-E-Resorptions-Index beobachtet werden konnte. Zu bestimmten Zeiten und bei gewissen Fällen von neonataler Hepatitis, wie bei dem dritten untersuchten Säugling, ist die Cholestase derart ausgeprägt, daß eine Unterscheidung von der Gallengangsatriesie auch mit Hilfe der Tocopherol-Belastung nicht möglich ist (Lubin (53)).

9.2.3.4. Beziehung zwischen H_2O_2 -in-vitro-Hämolyse und Leberfunktionswerten

Zwischen der Höhe des konjugierten Serum-Bilirubins und der prozentualen H_2O_2 -Hämolyse ist keine Beziehung erkennbar (s. Abb. 10). Der Abb. 10 ist jedoch zu entnehmen, daß bei extrahepatischer Gallengangsatriesie die H_2O_2 -Hämolyse-Werte sowohl präoperativ als auch im Falle nicht korrigierbarer Mißbildungsformen in dem durch zwei gestrichelte Linien abgesteckten Feld gelegen sind. Wertepaare, die in diesem Feld liegen, d.h. 1 2,4 mg % konj. S-Bilirubin, 170 % H_2O_2 -Hämolyse, zeigen eine vollständige Blockierung des Galleabstroms an. Die Wertepaare von Säuglingen mit der Diagnose "neonatale Hepatitis" liegen, ausgenommen diejenigen von zweien, alle außerhalb des erwähnten "Obstruktionsfeldes". Ebenfalls außerhalb davon fallen Wertepaare von Säuglingen mit Gallengangsatriesie, deren Mißbildungen korrigierbar sind.

Kehren die Wertepaare in das "Obstruktionsfeld" zurück (Pat. 8, Pfeil 8, Abb. 10), läßt sich sagen, daß keine funktionsfähige Verbindung zwischen Gallengängen und Dünndarm geschaffen wurde. Ähnliche Ergebnisse wurden bei Korrelation von direktem Serum-Bilirubin und quantitativen J^{131} -Bengalrosa-Exkretions-Werten gewonnen (Thaler (95)).

Überhaupt keine Beziehung war zwischen der alkalischen Serum-Phosphatase und der Peroxid-Hämolyse bei Verschlusikterus im frühen Säuglingsalter festzustellen. Weder korrelierte die Erhöhung der S-AP mit der Zunahme der H_2O_2 -Hämolyse, noch fanden sich irgendwelche Unterschiede zwischen Gallengangsatresie und Hepatitis. Denn Erhöhungen der S-AP gingen mit niedrigen H_2O_2 -in-vitro-Hämolysen sowohl bei neonataler Hepatitis als auch Gallengangsatresie einher. Umgekehrt sind die S-AP-Werte sowohl bei cholestatischer Hepatitis als auch kompletter Atresie der extrahepatischen Gallenwege normal, während die H_2O_2 -Hämolyse erwartungsgemäß gesteigert ist (Abb. 10). Dies läßt den Schluß zu, daß die alkalische Serum-Phosphatase bzw. deren Erhöhung im frühen Säuglingsalter einen vollkommen unbrauchbaren Parameter zur Diagnose der Gallenwegsobstruktion darstellt (s. S. 53).

9.2.4. Quantitativer J^{131} -Bengalrosa-Exkretions-Test bei Gallengangsatresie und Hepatitis, Beziehung zum H_2O_2 -in-vitro-Hämolyse-Test

Die quantitative Messung der fäkalen J^{131} -Bengalrosa-Exkretion und die Bestimmungen der H_2O_2 -in-vitro-Hämolyse wurden an elf Säuglingen mit der Differentialdiagnose "obstruktive Gelbsucht" bis auf einen zur gleichen Zeit ausgeführt. Zwi-

schen H_2O_2 -Hämolyse und quantitativer Bengalrosa-Exkretion ist unabhängig von der verursachenden Erkrankung eine umgekehrte Beziehung nachweisbar (s. Abb. 12). Eine in-vitro- H_2O_2 -Hämolyse von mehr als 74 % entspricht einer Bengalrosa-Exkretion von weniger als 7 %.

In dem durch diese beiden Grenzlinien (74 % H_2O_2 -Hämolyse, 7 % J^{131} -Bengalrosa, Abb. 12) abgesteckten "Obstruktionsfeld" wurden anlässlich präoperativer Untersuchungen sieben Fälle von extrahepatischer Gallengangsatresie und zwei Säuglinge mit neonataler Hepatitis gefunden. Der Mittelwert der fäkalen J^{131} -Bengalrosa-Ausscheidung dieser neun Säuglinge mit totaler Obstruktion der Gallenwege ("Obstruktionsfeld", Abb. 12) betrug 4,13 %. Oberer, bzw. unterer Grenzwert war 2 %, bzw. 6,8 % injizierter Aktivität. Ähnliche Angaben finden sich bei Brent (10), Ghadimi (24), Lüders (55), Sharp (80), Thaler (95)). Außerhalb davon liegen die Wertepaare (Abb. 12) eines Säuglings mit neonataler Hepatitis und eines weiteren Säuglings mit erfolgreich operierter extrahepatischer Gallengangsatresie. Im Gegensatz zum wesentlich empfindlicheren, quantitativen Bengalrosa-Exkretionstest (Brent (10), Lüders (55)) wurde bei zwei Säuglingen (Pat. 8, 13) nur eine qualitative Szintillationsmessung nach i.v.- J^{131} -Bengalrosa-Injektion ausgeführt. Auch hierbei wurden, was den Nachweis des Galleabflusses anlangt, gleichlautende Ergebnisse gefunden, d.h. bei neonataler Hepatitis ein negativer PH-Test (3,2 % H_2O_2 -Hämolyse) und positiver Nachweis intestinaler J^{131} -Aktivität, bei Gallengangsatresie ein positiver PH-Test (91%-Hämolyse) und "Fehlen" meßbarer intestinaler Aktivität. Die höhere Empfindlichkeit der H_2O_2 -Hämolyse-Be-

stimmung gegenüber dem quantitativen Bengalrosa-Test, was von Lubin et al. (53) behauptet wurde, ist in dieser Untersuchung nicht zu bestätigen. Die Ergebnisse dieser Untersuchung berechtigen jedoch zu folgenden Aussagen:

1. H_2O_2 -in-vitro-Hämolyse und quantitative fäkale J^{131} -Bengalrosa-Exkretion sind gleichermaßen empfindlich, eine Obstruktion bzw. Durchgängigkeit der Gallengänge nachzuweisen.
2. Eine umgekehrte Beziehung zwischen H_2O_2 -Hämolyse und Bengalrosa-Exkretion war feststellbar.
3. Während der cholestatischen Phase der neonatalen Hepatitis bzw. bei "cholestatischen Erkrankungen" unterschiedlicher Ursache werden mit beiden Untersuchungsmethoden bei denselben Säuglingen (zwei von acht) Werte gefunden, wie sie nur bei der Gallengangsatriesie vorkommen (Brent (10), Lubin (53)).
4. Im Gegensatz zum Bengalrosa-Exkretions-Test ist es mit dem H_2O_2 -Hämolyse-Test möglich, Serienbestimmungen und die Beeinflussbarkeit der H_2O_2 -Hämolyse durch orale Tocopherol-Belastung zu prüfen.

Abschließend läßt sich sagen, daß 80 % der Fälle neonataler Hepatitis durch Anwendung beider Untersuchungsmethoden zu diagnostizieren sind. In 1/5 der Fälle neonataler Hepatitis ist die Differentialdiagnose zur Gallengangsatriesie nicht möglich (Thaler (95)). Die Indikation zur Probeparotomie gegen Ende des zweiten Lebensmonats (Moore (62), Schnug (78), Swenson (89)) und die intraoperative Cholangiographie (Harris (32), Swenson (89)) zur endgültigen Sicherung der Diagnose sind gegeben, wenn über einen Beobachtungszeitraum von zwei bis vier Wochen eine durch Tocopherol nicht beeinflussbare, gesteigerte H_2O_2 -Hämolyse (mehr als 70 %) und eine deutlich verminderte (weniger als 7 %), quantitative J^{131} -Bengalrosa-Ausscheidung nachweisbar sind.

10. Zusammenfassung

Bei 75 ausgewählten, zum Termin geborenen Neugeborenen und Säuglingen mit einem Alter von 2 bis 70 Tagen wurde die H_2O_2 -in-vitro-Hämolyse der Erythrozyten untersucht. Innerhalb der ersten drei Lebenswochen schwankt die H_2O_2 -Hämolyse zwischen 0,2 und 94,5 %. Nach der dritten Woche ist die Peroxid-Empfindlichkeit der Erythrozyten unverändert niedrig (1,5 %) und damit der von Erwachsenen vergleichbar (0,62 %). 19 Frühgeborene mit einer Tragzeit-Dauer zwischen 32 und 38 Schwangerschaftswochen zeigten auch nach der dritten Woche gesteigerte Peroxid-Hämolysen. Zwei Frühgeborene mit der Tragzeit von 28 Wochen entwickelten zwischen der 12. und 14. Lebenswoche Zeichen einer hämolytischen Anämie, zusammen mit gesteigerter H_2O_2 -in-vitro-Hämolyse. Die über 80 % angestiegene H_2O_2 -Hämolyse war durch orale Tocopherol-Zufuhr nicht beeinflussbar. Eine fünftägige Folsäure-Applikation normalisierte die gesteigerte Peroxid-Hämolyse bei einem der beiden. Eine erhöhte H_2O_2 -Empfindlichkeit im Rahmen verschiedener Erkrankungen, wie Sepsis, Enteritis und hämolytische Anämien, wurde bei 15 Säuglingen nachgewiesen. Der Schwerpunkt der Untersuchungen lag in der Prüfung der Brauchbarkeit des H_2O_2 -Hämolyse-Tests für die Differentialdiagnose des Verschluß-Ikterus' mit acholischen Stühlen, da sich erwiesen hat, daß zahlreiche Leberfunktionsuntersuchungen für diese Problematik unbrauchbar waren. Serienbestimmungen der H_2O_2 -Hämolyse wurden an 16 Säuglingen mit dem Testalter von drei bis 20 Wochen prä- wie postoperativ ausgeführt. Ein Säugling wurde nur nach der Operation untersucht. Parallel dazu wurde in elf Fällen der quantitative J^{131} -Bengalrosa-Test achtmal präoperativ durchgeführt. Qualitative Aktivitätsmessungen mittels J^{131} -Bengalrosa wurden bei zwei Säuglingen vorgenommen. Präoperative

Leberblindpunktionen wurden bei 14 von 16 Säuglingen ausgeführt. 10 Säuglinge wurden im Alter von drei bis zwölf Wochen chirurgisch exploriert, und es wurde jeweils eine Keilexzision der Leber durchgeführt. Bei acht Säuglingen wurde eine Gallengangsatresie bzw. -hypoplasie gefunden. Dabei wurde die Anomalie eines Säuglings erfolgreich korrigiert. Bei zwei Säuglingen wurde ein normal durchgängiges Gallenwegssystem vorgefunden.

Die H_2O_2 -Hämolyse der sieben Säuglinge mit Gallengangsatresie war bis auf den erfolgreich operierten Säugling prä- wie auch postoperativ zwischen 70 und 90 % Hämolyse. Die entsprechende fäkale Bengalrosa-Ausscheidung war kleiner als 7 %. Vier Säuglinge mit neonataler Hepatitis zeigten anfänglich mehr als 70 % H_2O_2 -Hämolyse, die bei zweien nach zwei bis drei Wochen unter 10 % abfiel. Die weiteren vier Säuglinge mit Hepatitis bzw. "cholestatischen Erkrankungen" verschiedener Ursache hatten von Anfang an Hämolyse-Werte unter 10 %. An sechs Säuglingen (3 Gallengangsatresie, 3 neonatale Hepatitis) wurden orale Tocopherol-Belastungen durchgeführt. Bei neonataler Hepatitis war zweimal ein Abfall, bei Gallengangsatresie keine Änderung der H_2O_2 -Hämolyse feststellbar.

Aussagen über die Prognose hinsichtlich des Erfolgs der Operation sind durch den Peroxid-Hämolyse-Test leicht möglich. Zwischen der J^{131} -Bengalrosa-Exkretion und der H_2O_2 -in-vitro-Hämolyse wurde eine umgekehrte Beziehung gefunden. Die Schwierigkeiten der Differentialdiagnose während der obstruktiven Phase der neonatalen Hepatitis bleiben, auch unter Einsatz beider Tests, bei 1/5 dieser Patienten. In diesen Fällen ist die Diagnosestellung nur durch die chirurgische Exploration und intraoperative Cholangiographie möglich, jedoch ist die Gefahr der postoperativen Zirrhose-Entwicklung besonders groß.

11. Anhang

11.1. H_2O_2 -in-vitro-Hämolyse-Werte von termingerecht geborenen Neugeborenen

Nr.	Name	Sex	Geburts- gewicht gm	Alter Tage	Diagnose	E_0	E_1	E_2	E_3	E_m	E_{max}	H_2O_2 -in- vitro-Hä- molyse %
1	K.M.	ml	3100	2	Gesichts- hämatom	0,010	0,332	0,290	0,324	0,328	0,463	70,6
2	B.A.	ml	3300	3	Hämatiner- brechen	0,025	0,097	0,111	0,095	0,100	0,520	14,9
3	W.M.	ml	3310	4	general. Ödeme	0,018	0,048	0,046	0,046	0,047	0,550	4,9
4	W.P.	ml	2600	4	postpart. Asphyxie	0,018	0,045	0,040	0,042	0,042	0,538	4,5
5	M.G.	wl	3700	3	postpart. Asphyxie	0,024	0,420	0,428	0,423	0,424	0,428	94,5
6	S.A.	wl	2800	5	Z.n. For- ceps-Ent- bindung	0,005	0,156	0,165	0,157	0,159	0,667	23,1
7	K.D.	ml	3000	7	prim. As- phyxie	0,022	0,361	0,351	0,338	0,350	0,421	77,9
8	S.S.	wl	3630	7	Hyperbili- rubinämie	0,015	0,025	0,020	0,023	0,022	0,508	1,4
9	G.G.	ml		3	Plexuspa- rese re.	0,017	0,021	0,019	0,022	0,021	0,548	0,7
10	K.M.	wl	3900	8	Kontusion d. li. Schulter	0,005	0,044	0,044	0,044	0,044	0,555	7,9
11	A.J.	ml	3800	9	Asphyxie n. Sectio	0,009	0,148	0,145	0,139	0,144	0,439	30,8
12	E.R.	ml	3850	11	Ikterus neonat.	0,012	0,015	0,015	0,015	0,015	0,531	0,6

Nr.	Name	Sex	Geburts- gewicht gm	Alter Tage	Diagnose	E ₀	E ₁	E ₂	E ₃	E _m	E _{max}	H ₂ O-in- vitro- Hämolyse %
13	K.M.	m1	3100	11	Gesichts- hämatom	0,006	0,301	0,323	0,309	0,310	0,516	59,0
14	M.G.	w1	3250	12	Aorten- stenose	0,013	0,023	0,021	0,020	0,021	0,520	1,6
15	S.F.	m1	3450	13	Atemin- suffizienz	0,023	0,059	0,064	0,061	0,061	0,549	6,6
16	G.A.	m1	3000	14	Staphylo- dermie	0,014	0,019	0,019	0,019	0,019	0,552	0,9
17	S.I.	w1	3960	14	Apert- Syndrom	0,016	0,017	0,018	0,018	0,018	0,475	0,3
18	W.G.	m1	4300	15	postpart. Asphyxie	0,010	0,125	0,128	0,120	0,124	0,516	22,1
19	M.C.	w1	3700	16	V.a.Frucht- wasser- aspiration	0,016	0,039	0,039	0,044	0,041	0,542	4,6
20	S.S.	m1	3450	17	Kephal- hämatom	0,016	0,018	0,019	0,019	0,019	0,550	0,5
21	D.V.	m1	2140	18	Small-for- date-Baby	0,026	0,029	0,032	0,035	0,032	0,460	1,3
22	S.J.	m1	4870	19	TGG/Hydro- nephrose/ Megaureter	0,019	0,051	0,061	0,063	0,058	0,428	9,1
23	S.C.	w1	3600	19	unklares Erbrechen	0,014	0,017	0,017	0,017	0,017	0,512	0,6
24	H.F.	m1		20	Aorten- klappen- atresie	0,015	0,019	0,019	0,020	0,019	0,570	0,9

Nr.	Name	Sex	Geburts- gewicht gm	Alter Tage	Diagnose	E ₀	E ₁	E ₂	E ₃	E _m	E _{max}	H ₂ O-in- vitro- Hämolyse %
25	W.M.	ml	2100	20	Down- Syndrom	0,014	0,091	0,092	0,108	0,097	0,522	15,5
26	B.F.	ml	3500	20	postpart. Apnoe-An- fälle	0,024	0,098	0,090	0,102	0,094	0,620	11,3
27	M.N.	ml	3000	22	gesund	0,013	0,020	0,020	0,019	0,020	0,510	1,4
28	B.N.	wl	3400	22	Phenyl- ketonurie	0,019	0,024	0,021	0,028	0,024	0,447	1,1
29	C.A.	ml	2700	23	V.s.AGS	0,009	0,013	0,012	0,013	0,013	0,423	0,9
30	D.J.	wl	2600	23	Atemnot- syndrom	0,015	0,030	0,031	0,027	0,030	0,508	3,0
31	S.W.	ml	3850	24	postpart. Krampfan- fälle	0,015	0,019	0,020	0,020	0,020	0,520	1,0
32	O.N.	wl	3800	23	cong. cya- notischer Herzfehler	0,010	0,013	0,014	0,014	0,014	0,538	0,7
33	K.M.	ml	3350	26	Z.n.Myelo- menigozele	0,009	0,010	0,010	0,012	0,011	0,545	0,4
34	E.D.	wl	3960	27	Epiphysen- lösung d. re. Hüfte	0,010	0,012	0,012	0,012	0,012	0,550	0,4
35	W.D.	wl	4033	28	gesund	0,018	0,019	0,020	0,020	0,020	0,522	0,4

Nr.	Name	Sex	Geburts- gewicht gm	Alter Tage	Diagnose	E 0	E 1	E 2	E 3	E m	E max	H ₂ O ₂ -in- vitro- Hämolyse %
36	B.A.	ml	3400	32	cerebrale Krampfan- fälle	0,010	0,011	0,011	0,011	0,011	0,485	0,2
37	S.E.	wl	3590	32	postpart. Blutung	0,012	0,019	0,019	0,019	0,019	0,477	1,5
38	K.T.	ml	3400	33	Cardialin- suffizienz	0,010	0,011	0,011	0,011	0,011	0,405	0,2
39	L.J.	wl	3550	34	AGS: C ₂₁ - Hydroxyila- se Defekt	0,012	0,045	0,039	0,044	0,043	0,644	4,7
40	E.H.	wl	3400	32	tetraspast. Myopathie	0,020	0,026	0,029	0,031	0,028	0,486	1,6
41	S.S.	ml	3450	31	Kephal- hämatom	0,012	0,017	0,017	0,017	0,017	0,518	0,9
42	S.W.	ml	3850	34	postpart. Krampfan- fälle	0,011	0,016	0,016	0,016	0,016	0,519	0,9
43	W.M.	wl	3200	35	fixierte Hiatus- hernie	0,010	0,016	0,016	0,015	0,016	0,413	1,5
44	T.K.	ml	2770	36	Hyperbili- rubinämie	0,017	0,023	0,024	0,028	0,025	0,558	1,4
45	R.C.	ml	4700	37	cong. Hy- drozephalus	0,014	0,034	0,033	0,032	0,033	0,528	3,6
46	K.T.	wl	2950	39	Dermatitis seborrhoides	0,016	0,039	0,036	0,033	0,036	0,472	4,2

Nr.	Name	Sex	Geburts- gewicht gm	Alter Tage	Diagnose	E ₀	E ₁	E ₂	E ₃	E _m	E _{max}	H ₂ O ₂ -in- vitro- Hämolyse %
47	H.R.	m1	3650	39	Z.n.Op. an Pylorus- stenose	0,020	0,024	0,024	0,027	0,025	0,512	0,9
48	M.C.	w1	3250	39	Z.n.Komisu- rotomie bei Aortenste- nose	0,013	0,018	0,019	0,021	0,019	0,401	1,5
49	D.J.	m1	3470	40	"single ventricle"	0,010	0,015	0,017	0,016	0,016	0,498	1,2
50	R.P.	w1	3100	40	Pneumato- sis intest.	0,016	0,023	0,024	0,025	0,024	0,522	1,5
51	K.C.	w1	2100	41	"small-for date-baby"	0,026	0,028	0,028	0,034	0,030	0,597	0,7
52	R.S.	w1	3310	43	Z.n.Rash- kind bei TGG	0,012	0,016	0,016	0,018	0,017	0,500	1,0
53	A.R.	w1	3050	43	Myelomenin- gozele	0,011	0,012	0,012	0,013	0,012	0,453	0
54	S.J.	m1	3200	43	subcut. Fettnekrosen	0,015	0,015	0,016	0,017	0,016	0,560	0,2
55	D.S.	w1	3070	44	TGG mit ASD u. VSD	0,014	0,017	0,016	0,018	0,017	0,495	0,6
56	N.J.	m1	3100	45	postpart. Krampfan- fälle	0,011	0,012	0,013	0,013	0,013	0,495	0,4
57	L.K.	m1	3500	46	Z.n. Op. bei Pylor- russtenose	0,012	0,014	0,014	0,014	0,014	0,476	0,4

Nr.	Name	Sex	Geburts- gewicht gm	Alter Tage	Diagnose	E ₀	E ₁	E ₂	E ₃	E _m	E _{max}	H ₂ O ₂ -in- vitro- Hämolyse %
58	L.M.	m1	3380	48	Nonrotation	0,018	0,019	0,019	0,020	0,019	0,538	0,2
59	H.G.	m1	3580	50	capill. Hamangiom	0,015	0,049	0,047	0,048	0,048	0,442	6,5
60	K.B.	w1	3350	50	mult. Miß- bildungen	0,022	0,030	0,036	0,038	0,034	0,590	2,1
61	R.S.	w1	3310	51	TGG	0,011	0,016	0,016	0,016	0,016	0,422	1,1
62	N.A.	w1	2850	52	Esikkose bei Infekt	0,004	0,012	0,016	0,016	0,014	0,454	2,2
63	C.A.	m1	2700	53	V.a.AGS	0,009	0,012	0,013	0,015	0,013	0,423	0,9
64	A.M.	m1	3500	53	Ikterus pro- longatus un- klarer Genese	0,012	0,030	0,031	0,030	0,030	0,458	3,9
65	W.D.	w1	3150	55	Prätoxikose	0,013	0,032	0,034	0,029	0,031	0,488	3,7
66	P.A.	w1	3300	57	TGG mit Aor- tenisthmusste- nose u. DB	0,014	0,020	0,020	0,020	0,020	0,468	1,3
67	S.T.	m1	2850	58	Z.n.Op. an Omphalozele	0,012	0,013	0,013	0,013	0,013	0,482	0,2
68	E.A.	w1	3000	57	traumat. Im- pression des Os frontale	0,009	0,010	0,010	0,012	0,010	0,479	0,2
69	O.M.	w1	3650	60	Z.n.Pyloro- tomie	0,017	0,019	0,020	0,020	0,020	0,420	0,7
70	P.T.	m1	3000	62	Schiefhals u. Sichelfüß- chen	0,009	0,010	0,012	0,012	0,014	0,425	0,7

11.2. H_2O_2 -Hämolyse-Werte
 von sieben Erwachsenen

Nr.	Name	Sex	Geburts- Gewicht gm	Alter Tage	Diagnose	E_0	E_1	E_2	E_3	E_m	E_{max}	H_2O_2 -in- vitro- Hämolyse %
71	Ö.F.	w1	2650	62	Z.n. Coli- Enteritis	0,014	0,021	0,018	0,017	0,018	0,480	0,8
72	P.O.	m1	2300	62	Z.n. Ompha- lozele	0,010	0,018	0,020	0,019	0,019	0,402	2,0
73	H.C.	w1	2500	65	Pulmonal- atresie	0,017	0,026	0,027	0,026	0,027	0,566	1,8
74	E.P.	m1	3750	65	Pylorus- stenose	0,016	0,018	0,022	0,022	0,022	0,492	1,2
75	K.C.	w1	3250	66	Dermatitis seborrhoïdes	0,012	0,026	0,026	0,026	0,026	0,454	3,1
76	S.J.	m1	2670	67	Aspirations- pneumonie	0,010	0,032	0,032	0,030	0,032	0,638	3,4
77	S.G.	m1	3800	69	Hepato- splenomegalie	0,006	0,012	0,012	0,012	0,012	0,480	1,3
78	S.R.	m1	2450	70	Z.n. Ente- ritis	0,007	0,010	0,012	0,012	0,012	0,521	0,9
79	S.V.	w1	3400	70	A. lusoria re.	0,012	0,012	0,012	0,014	0,013	0,484	0,2
Jahre												
1	B.	w1		27	gesund	0,013	0,015	0,015	0,018	0,016	0,577	0,5
2	L.R.	w1		25	gesund	0,014	0,019	0,019	0,019	0,019	0,560	0,9
3	B.E.	w1		28	gesund	0,011	0,014	0,013	0,012	0,013	0,570	0,2
4	S.	w1		25	gesund	0,012	0,012	0,012	0,013	0,012	0,572	0
5	U.W.	m1		25	gesund	0,009	0,014	0,013	0,015	0,014	0,550	0,9
6	M.W.	m1		25	gesund	0,018	0,027	0,026	0,026	0,026	0,562	1,4
7	S.K.	m1		25	gesund	0,014	0,018	0,018	0,019	0,018	0,550	0,5

Nr.	Name	Sex	Alter Tage	Geburts- gewicht gm	Geburts- termin SSW	Diagnose	E ₀	E _m	E _{max}	H ₂ O ² -in- vitro- Hämolyse %
1	M.C.	ml	7	1680	32	V.A.AGS	0,012	0,018	0,562	1,4
			11				0,012	0,016	0,558	1,1
			14				0,014	0,022	0,568	1,6
2	K.R.	ml	5	2440	34	gesund	0,010	0,281	0,532	50,9
3	M.S.	wl	5	2070	34	gesund	0,016	0,018	0,560	0,4
4	Y.N.	wl	4	2400	35	gesund	0,012	0,211	0,423	47,7
5	W.M.	ml	15	2780	36	Ikterus prolongatus bei AO-Kon- stellation	0,009	0,227	0,533	40,9
6	J.K.	wl	3	2250	36	Ikterus gra- vis bei Rh- Konstellation	0,023	0,375	0,599	58,7
7	F.	ml	49	1650	36	gesund	0,006	0,028	0,470	2,4
8	R.J.	ml	15	2500	36	postpart. Asphyxie	0,017	0,030	0,534	2,4
9	W.M.	ml	23	2900	36	unklarer Ikterus pro- longatus	0,009	0,339	0,437	75,4
10	K.M.	ml	7	2780	36	Nebel- schnurum- schlingung	0,015	0,022	0,518	1,4
11	V.K.	wl	5	2300	37	Cardialin- suffizienz	0,007	0,064	0,410	11,4
12	P.K.	ml	26	2300	37	gesund	0,012	0,124	0,531	21,9

Nr.	Name	Sex	Alter Tage	Geburts- gewicht gm	Geburts- termin SSW	Diagnose/ Therapie	E ₀	E _m	E _{max}	H ₂ O ₂ -in- vitro- Hämolyse %
13	B.	m1	30	2025	32	gesund	0,028	0,284	0,500	51,2
14	T.G.	m1	4	2200	34	Ins con- nata	0,022	0,317	0,541	54,2
15	S.	m1	17	1640	35	gesund	0,013	0,090	0,488	15,7
16	B.	m1	4	1380	34	"single ventricle"	0,023	0,178	0,488	29,7
17	W.	m1	22				0,010	0,111	0,444	22,7
18	I.	m1	25	1680	37	gesund	0,027	0,030	0,605	0,3
18	I.	m1	3	1790	36	gesund	0,016	0,075	0,540	12,9
19	B.	w1	8				0,014	0,021	0,526	1,4
19	B.	w1	45	1450	35	Phenyl- ketonurie	0,017	0,022	0,503	0,4
20	G.C.	w1	3	2200	36	fetomat. Transfusion Austausch am 2. LT	0,014	0,016	0,568	0,4
21	R.T.	m1	8	2280	36	V.a.Sepsis Austausch am 6. LT	0,012	0,018	0,550	1,3
22	F.	w1	8	1440	34	Ikterus gra- vis bei AO- Konstellation Austausch am 3. LT	0,016	0,020	0,600	0,7
23	R.W.	m1	14	2180	33	Serratia- Sepsis Austausch am 2. LT	0,012	0,017	0,542	1,3

Nr.	Name	Sex	Alter Tage	Geburts- gewicht/ Geburts- termin gm/SSW	Diagnose/ Therapie	Ery Mit/ mm	Reti Hb %	Hb gm %	E _o	E _{max}	E _m	H ₂ O ₂ -in-vitro- Hämolyse %
24	A.	ml	66	1290/29	Zufuhr von 15-20 ml Ery-Kon- zentrate i.d. 1. u. 3. LW vom 76. - 80. LT 100 mg Vit. E tgl.	2,52 2,72	10,1 2,7	7,7 8,1	0,010 0,013	0,500 0,485	0,080 0,430	16,4 84,5
			78						0,013	0,502	0,438	84,5
			80				4,9	8,0	0,009	0,405	0,355	84,5
25	S.J.	ml	98	1010/31	Zufuhr von 15-20 ml Ery-Kon- zentrate in der 1., 4., 6. und 8. LW i.d. 14. LW 100 mg Vit. E tgl. i.d. 18. LW 40 mg Folsäure tgl.	3,19 3,30	9,0 2,8	9,0 9,0	0,016 0,016	0,511 0,498	0,475 0,444	88,0 86,0
			101						0,019	0,532	0,486	87,0
			119						0,017	0,550	0,498	88,0
			123						0,016	0,511	0,475	88,0
			128				4,1	9,5	0,016	0,515	0,017	0

11.4. H₂O₂-Hämolyse-Werte von Säuglingen mit infektiös
und hämatologischen Erkrankungen

Nr.	Name	Sex	Alter Tage	Geburts- gewicht gm	Diagnose/ Therapie	E _O	E _m	E _{max}	H ₂ O ₂ -in- vitro-Hämolyse %
1	W.F.	ml	9	3400	Rh-Inkompati- bilität Austausch am 2. IT	0,024	0,448	0,524	79,0
2	B.J.	wl	13	2980	Ikterus gravis Austausch am 5. IT	0,020	0,356	0,587	57,0
3	W.R.	ml	16	3050	V.a. pränatale Infektion	0,011	0,392	0,510	74,7
4	A.K.	ml	11	3000	Ikterus gravis bei AO-Konstel- lation	0,014	0,382	0,533	69,0
5	D.H.	wl	31	2800	Hyperthyreose, Enteritis	0,016	0,065	0,466	8,8
6	P.A.	wl	34	3040	Enteritis	0,014	0,057	0,459	9,4
7	L.N.	wl	42	3040	gesund?	0,011	0,409	0,526	75,6
8	P.C.	ml	43	3320	Sepsis	0,010	0,420	0,508	80,5
9	W.M.	ml	44	3420	Enteritis	0,016	0,051	0,463	7,6
10	S.T.	ml	45	2850	Candida- sepsis	0,012	0,400	0,475	81,8
11	C.V.	ml	46	3550	chron. Duode- nitis	0,011	0,316	0,465	65,6
12	J.A.	ml	47	2900	postop. Sepsis	0,016	0,112	0,393	24,0
13	G.A.	ml	49	3180	Enteritis	0,014	0,199	0,458	40,5

11.5. H₂O₂-Hämolyse- und J¹³¹-Bengalrosa-Exkretions-
Werte von Säuglingen mit Gallengangsatresie und
neonataler Hepatitis bzw. "cholestat. Erkrankungen"

Nr.	Name	Sex	Alter Tage/ Wochen	Geburts- Gewicht gm	Diagnose- Operations- zeitpunkt	E ₀	E _m	E _{max}	H ₂ O ₂ -in- vitro-Hä- molyse %	J ¹³¹ -Bengal- rosa-Exkre- tion %
1	P.C.	ml	58/ 9 92/13 101/14 109/15	3090	extrahe- patische GGA 9. Wo	0,008 0,010 0,010 0,014	0,526 0,410 0,398 0,363	0,590 0,451 0,456 0,479	87,8 88,5 83,7 73,1	3,7 2,0
2	O.E.	wl	22/ 3 57/ 8 66/ 9 74/10 92/13 100/14 114/16	3020	extrahe- patische GGA 4. Wo	0,010 0,012 0,010 0,014	0,527 0,325 0,518 0,469	0,600 0,400 0,564 0,574	86,2 78,3 90,0 79,3	2,0
3	O.S.	wl	36/ 5 38/ 5 63/ 9 73/10 81/11 88/12 98/14 168/24 403/53	2950	extrahe- patische GGA 8. Wo	0,012 0,018 0,019 0,018 0,021 0,020 0,014 0,008	0,410 0,444 0,353 0,413 0,456 0,517 0,330 0,526	0,527 0,555 0,442 0,514 0,541 0,630 0,455 0,590	75,5 76,2 75,5 76,8 79,8 78,9 69,4 87,8	6,8

Nr.	Name	Sex	Alter Tge/Wo	Geburts- gewicht gm	Diagnose- Opera- tions- zeitpkt.	E ₀	E _m	E _{max}	H ₂ O ₂ -in- vitro- Hämolyse %	¹³¹ J-Bengal- rosa-Exkre- tion %
4	I.A.	ml	46/ 6	1810	extrahe- patische GGA	0,014	0,388	0,504	74,2	2,0
			50/ 7		9. Wo.	0,004	0,390	0,544	71,4	
5	K.K.	wl	85/12	3650	extrahe- patische GGA	0,012	0,410	0,500	79,8	2,0
			89/12		3. u.	0,008	0,401	0,489	80,4	
			97/13		13. Wo.	0,010	0,412	0,500	80,1	
			100/14			0,010	0,350	0,437	80,1	
6	G.D.	wl	40/ 5	2550	extra- hepat. Gallen- gangs- hypoplasie 9. Wo.	0,021	0,351	0,425	77,5	6,5
			47/6			0,021	0,465	0,570	77,9	
			53/7			0,014	0,438	0,507	83,7	
			55/7			0,009	0,358	0,451	77,5	
			67/9			0,024	0,481	0,592	78,9	
			76/10			0,018	0,049	0,462	6,7	33,7
7	D.S.	ml	205/29	3400	extrahe- patische GGA	0,020	0,075	0,490	8,9	
			214/30		12. u.	0,015	0,096	0,421	19,2	26,1
			304/43		19. Wo.					
			337/48							
			22 Mo.			0,012	0,082	0,554	12,9	

Nr.	Name	Sex	Alter Tage/ Wochen	Geburts- gewicht gm	Diagnose- Operations- zeitpunkt	E _o	E _m	E _{max}	H ₂ O ₂ -in- vitro- Hämolyse %	J131 -Bengal- Rosa-Exkre- tion %
8	A.M.	wf	99/14 102/15 118/16 127/18 153/21	3125	extrahepat. Gallen- gangshypo- plasie 15. Wo.	0,016 0,018 0,018 0,017 0,016	0,430 0,553 0,138 0,414 0,376	0,496 0,590 0,528 0,538 0,518	83,4 91,0 22,7 73,7 69,4	
9	W.M.	ml	61/ 8 69/ 9 76/ 9	3130	neonatale Hepatitis	0,015 0,007 0,015	0,414 0,319 0,049	0,465 0,456 0,474	85,5 68,4 7,3	23,0
10	G.R.	ml	62/ 8 85/12 88/12	3190	neonatale Hepatitis 9 Wo.	0,018 0,020 0,023	0,374 0,375 0,375	0,454 0,467 0,429	78,5 76,0 81,9	6,0
11	W.	ml	28/ 4 51/ 7 56/ 8 127/18	4090	neonatale Hepatitis AO-Inkom- patibili- tät AT-Trans- fusion 3. IT	0,024 0,018 0,023 0,013	0,043 0,072 0,048 0,021	0,481 0,530 0,445 0,518	4,4 10,2 5,6 1,5	
12	S.G.	ml	70/10 73/10 96/13	3700	neonatale Hepatitis 10 Wo.	0,023 0,017	0,370 0,411	0,470 0,505	73,8 78,0	5,25

Nr.	Name	Sex	Alter Tge/Wo	Geburts- gewicht gm	Diagnose	E _o	E _m	E _{max}	H ₂ O ₂ -in-vitro- Hämolyse %
12			101/14 102/15 109/15 114/16 260/37 286/40			0,018 0,015 0,012 0,016 0,012 0,013	0,346 0,087 0,029 0,049 0,389 0,180	0,501 0,445 0,505 0,522 0,550	65,6 16,2 3,3 6,3 68,5
13	B.A.	wl	48/ 6	2400	neonatale Hepatitis	0,011	0,026	0,473	3,2
14	F.D.	ml	77/11 83/11 88/12	2850	AO-Inkompa- tibilität mit chole- stat. Syndr. Choledochus- zyste	0,014 0,014 0,016	0,397 0,025 0,024	0,520 0,522 0,553	71,7 2,1 1,4
15	O.		91/13	1550	Cytomegalie Hepatitis	0,015	0,477	0,513	90,0
16	L.A.	wl	42/ 6 48/ 7	3720	unklare Hypoglykämien	0,015 0,015	0,019 0,016	0,512 0,502	0,8 0,2

11.6. Serumchemische und hämatologische Untersuchungsergebnisse von Säuglingen mit Galleabflußerkrankungen

Nr.	Name	Alter Tge/Wo	S-Bili- rubin total mg %	S-Bili- konjug. mg %	S-GPT I.U.	S-GOT I.U.	S-AP I.U.	S-LAP I.U.	Gesamt eiweiß gm %	Hb gm %	Quick- Index %	Australia- Antigen +/-
1	P.C.	14/ 2	10,5	8,0	14	33	62					
		21/ 3	4,6	2,1	16	34	102			10,7		
		29/ 4	15,6	12,9	23	37	102					
		35/ 5	9,4	8,6	23	49	131			9,2		
		39/ 5	11,2	10,1								
		45/ 6	9,4	8,4	43	56	120					
		55/ 7	11,4	9,7						8,9		
		64/ 9								9,1		
		65/ 9	13,1	5,4	26	60						
		70/10	14,4	11,4	39	26						
		73/10	16,1	10,9	56	149						
		78/11	12,5	10,4	56	158	180	178				
		83/11	9,9	9,1	83	126	190	173				
		91/13	8,2	6,1	59	86	113	151				
		99/14	6,9	6,1	72	118	320	155				
		105/15	7,1	5,7	80	143	320					
2	O.E.	16/ 2	7,6	5,7	54	64	108		5,2	13,7	84,0	
		22/ 3	5,4	4,3	77	86		49				
		31/ 4	5,4	2,5	69	86						
		34/ 4	7,3	4,3								
		37/ 5	8,2	4,8	23	47						
		52/ 7	5,0	3,9	39	69						
		59/ 8	5,3	4,4	92	130	140	108				

Nr.	Name	Alter Tage/ Wochen	S-Bili- rubin total mg %	S-Bili- rubin konjug. mg %	I.U.	S-GPT I.U.	S-GOT I.U.	S-AP I.U.	S-LAP I.U.	Gesamt- eiweiß gm %	Alb. %	Glob. %	Hb gm %	Quick- Index %
2	O.E.	65/9	5,5	3,7				99						
		74/10	4,3	3,8	74	114	240							
		92/13			126	164								
		100/14	3,6	3,0	114	186				6,2	56,8	12,5		
		115/15	5,6	4,1	149	280	280							
		188/24	5,7	3,8				89,5						
		339/48	9,5	8,4	131	280	1390							
3	O.S.	33/4	6,5	3,9	25	47				5,1	66,7	10,5	9,8	
		35/5	6,5	6,1	23	45	308							
		39/5	7,2	5,2	30	49				5,8			9,0	71
		43/6	10,6	5,1										
		46/6	9,1	6,3	43	92								
		52/7	7,0	4,9										
		63/9	13,3	11,3	26	43	181	31,3		5,3			9,8	
		71/10	7,7	5,8			150	37,5						
		73/10	9,6	7,9	89	164								
		81/11	8,0	6,8		95	440							
		85/12	9,0	7,7	86	136	540							
		98/14	7,4	5,4	20	15	430	23,8						
		168/24	6,1	5,5	74	100	580	38,9						

Nr.	Name	Alter Tage/ Wochen	S-Bili- rubin total mg %	S-Bili- rubin konjug. mg %	S-GPT I.U.	S-GPT I.U.	S-AP I.U.	S-IAP I.U.	Gesamt- eiweiß gm %	Alb. %	Glob. %	Hb gm %	Quick- Index %	Austra- lia-An- tigen
4	L.A.	10/ 1	9,8	4,1										
		15/ 2	7,0	5,0										
		44/ 6	7,2	6,1	45	72	166		5,8			10,8	100	
		59/ 8	6,7	6,1					7,6	73,2	6,7			
		70/10												
		80/11	11,4	10,4	41	77								
		82/11	11,6	11,5										
5	K.K.	16/ 2	11,2	7,5				355						
		85/12	9,3	9,0	250	260	84	28	5,8	57,7	12,1	10,4	96	neg.
		95/13	11,1		130	149	500							
		108/15	17,3	13,1	34	66								
		112/16	14,8	11,7	28	69	272							
6	G.D.	21/ 3	12,0	7,9	26	36	142	31,8						
		25/ 3	8,7	8,0					5,3			9,6		neg.
		28/ 4	7,8	4,5										
		31/ 4	12,5	9,9										
		40/ 5	7,8	6,0										
		43/ 6	9,1		39	56	190	30,2	5,1			8,3	89	
		47/ 6	8,2	7,3										
		55/ 7	4,3	3,1	39	59	170	36,7	5,1	63,0	6,5			
		62/ 8	4,2	2,9								8,5		
		73/10	15,0	12,2	74	130	310							
		76/10	15,3	12,6	39	56	290							
		81/11	10,6	8,3										

Nr.	Name	Alter Tage/ Wochen	S-Bili- total mg %	S-Bili- rubin konjug. mg %	S-GPT I.U.	S-GOT I.U.	S-AP I.U.	S-IAP I.U.	Gesamt- eiweiß gm %	Alb. %	Glob. %	Hb gm %	Quick- Index %	Austr.- Antigen
7	D.S.	-/ 5	11,0	7,6	86	136	540							
		60/ 8	7,6	7,5	114	131	160							
		67/ 9	5,8	5,7				50,7	5,1	69,2	7,7	11,1		neg.
		71/10	6,0	5,6	66	77								
		73/10	6,5	5,3										
		75/10	5,3	4,6										
		78/11	5,9	5,2	66	86	168							
		81/11	4,5	4,2										
		86/12	4,1	3,3										
		89/12	5,4	4,3	43	54	180		5,8					
		93/13	6,9											
		100/14	2,7		39	64	300							
		110/15	3,1	2,0	77	110	352		88,8					
		117/16	2,2	1,9	83	136			97,2					
		124/17	3,3	2,3	122	122	236		370					
		131/18	4,2	3,3	92	206	410		100					
		135/19	7,2				410		143					
		141/20	2,6	1,9	77	52	210							
		201/28	2,7	2,2	250	340	720							
		205/29	1,3	1,0	149	186	620							
		214/30	0,8	0,4	92	113	620		108					
		304/43	2,7	2,1	126	250	800		97					
		326/46	1,5	0,5	74	110	680		32					
		333/47	1,5	1,1	77	126	1910		119					
		22 Mo	1,6	1,5	49	66	1160		168,5	6,5				13,8 90

Nr.	Name	Alter Tage/ Wochen	S-Bili- rubin total mg %	S-Bili- rubin konjug. mg %	S-GPT I.U.	S-GOT I.U.	S-AP I.U.	S-IAP I.U.	Gesamt- eiweiß gm %	Alb. %	Glob. %	Hb gm %	Quick- Index	Austr.- Antigen
8	A.M.	99/14	10,2	7,4	114	152	1160		6,9	61,3	6,9	11,9		
		107/15	6,1	5,1										
		111/15	6,6	6,3	39	66	781							
		114/16	6,7	6,3	45	42								
		118/16	5,5	5,4	74	146								
		121/17	5,4	4,6	74	131								
		127/18	4,9	2,0	136	152	1160	355						
		132/18	2,7		83	136								
		139/19	2,8	2,7	149	260	2050	324						
		148/21	2,4	2,0	180	176	1685	227						
		153/21	2,2	1,6	77	141	2200	281						
		160/23	1,9	1,3	82	122	2050	156						
		167/24	1,9	1,1	118	136	1640	67						
		174/25	3,6	3,2	54	41	1110	60,5						
9	W.M.	41/ 5	7,5	5,3			288		5,7			11,4	63	neg.
		53/ 7	3,4	2,3	36	74	200	70						
		61/ 8	5,7	2,5	43	54	102	91				9,4	63	
		69/ 9	1,5	0,9										
		81/11	0,3	0,1	47	56	360	97						
10	G.R.	-/ 2	16,4	10,6										
		21/ 3	15,6	3,3										
		29/ 4			112	169	210		5,7	64	9,8	17,6		
		48/ 6	11,5	9,8	68	104								
		62/ 8	8,6	7,1	168	280	200		5,7			10,4		neg.

Nr.	Name	Alter Tage/ Wochen	S-Bili- rubin total mg %	S-Bili- rubin konjug. mg %	I.U.	S-GPT I.U.	S-GOT I.U.	S-AP I.U.	S-IAP I.U.	Gesamt- eiweiß gm %	Alb. %	Glob. %	Hb gm %	Quick- Index	Austr.- Antigen
10	G.R.	70/10	12,1	9,5	86	131									
		74/10	10,0	6,3	77	250									
		85/12	7,6	6,8	66	103		71							
		91/13	4,5	3,3	46	90									
11	W.	3/1	19,5	10,4											
		7/1	10,3	8,6	42	75									
		20/2	6,8	6,5											
		23/3	5,2	4,2	49	79	439	41	5,3	58,4	14,8	12,0		neg.	
		36/5	1,0	0,8	20	28	439								
		43/6	0,7	0,5	78	20	455	32,4							
		56/8	0,4	0,2	13	18	586								
12	S.G.	11/1	14,8	13,3	187	352	228								
		43/6	10,4	8,7	206	610	781	31,3					12,9		
		49/7	4,9	4,6	126	183			5,4	60,2	10,5			neg.	
		55/7													
		68/9	4,2	3,9	131	183	535							62	
		81/11	3,4	3,1	72	114	781								
		89/12	2,7	2,4	77	103	1050	22,7							
		96/13	3,2	1,7	66	77	1100								
		109/15	2,2	1,9	83	86	942								
		124/17	2,7	2,3	77	106	1160								
		255/33	15,3	13,7	149	300									

Nr.	Name	Alter Tage/ Wochen	S-Bili- rubin total mg %	S-Bili- rubin konjug. mg %	S-GPT I.U.	S-GOT I.U.	S-AP I.U.	S-IAP I.U.	Gesamt- eiweiß gm %	Alb. %	Glob. %	Hb gm %	Quick- Index %	Austr.- Antigen
12	S.G.	260/37	10,8	8,7	130	206	781							
		269/38	13,8	12,3	54	42								
		275/39	8,9	7,9	36	86								
		277/39	7,6	7,1	39	110								
		286/40	7,4	6,6	39	106	682							
13	B.A.	15/ 2	8,6	6,7	23	38			6,6	54	8			
		22/ 3	11,5	6,9	38	47								
		24/ 3	7,6											
		31/ 4	7,2		85	92								
		42/ 6	6,1	4,8	66	72								
		47/ 6	5,8	5,7	59	86	437	123	5,8			10,0		
		52/ 7	5,1	3,8	39	43		156				12,0		
		60/ 8	4,1	3,6	89	99	349	169						
		66/ 9	2,5	1,2	80	83	406		5,7			9,5		
14	F.D.	3/ 1	19,6	1,5										
		4/ 1	20,1	1,2										
		5/ 1	19,9	1,8										
		6/ 1	16,8	2,2										
		7/ 1	15,0	3,3										
		8/ 2	11,9	3,1										
		11/ 2	5,9	3,0										
		12/ 2			7	17	286		4,8	64	13			
		18/ 3	3,4	2,7	9	21	86	34,5						

Nr.	Name	Alter	S-Bili- Tage/ rubin Woche total	S-Bili- rubin konjug.	S-GPT I.U.	S-GOT I.U.	S-AP I.U.	S-IAP I.U.	Gesamt- eiweiß gm %	Alb. %	Glob. %	Hb gm %	Quick- Index	Austr.- Antigen
14	F.D.	63/ 9												
		67/ 9	2,5	2,4	89	94	586		5,0	70,5	7,3			
		78/11	3,3	3,2										
		90/12	3,5	2,2										
15	O.	5/ 1	9,9											
		21/ 3	5,7	4,1										
		28/ 4			74	102	860	60						neg.
		43/ 6	7,0	6,9									9,3	
		51/ 7	5,5	5,3	30	61								
		59/ 8	5,9	4,9	17	45		16,7						
		64/ 9	7,1	7,0	26	72							10,0	
		68/ 9	5,5	5,4	23	56	631		4,9					
		76/10	4,4	3,4	18	36	942		5,3	60,9	13,1			
		77/11												
		99/14	4,5	3,7	30	56	1210							
		126/18	2,3	1,7	25	43	1160	63						
		144/20	1,0	0,5	26	39	1100							
16	L.A.	42/ 6	2,4	2,2	52	72	586							
		43/ 6	1,7											
		45/ 7	0,4	0,3				64,4						

Nachweis
v. Cytome-
galie-Virus

12. Literaturverzeichnis

- (1) Abderhalden, R.
Der Tocopherolgehalt in den Organen von menschlichen Föten und Neugeborenen.
Internat. Ztschr. Vitaminforsch.
16: 319, 1945
- (2) Abderhalden, R.
Der Vitamingehalt der Frauen- und Kuhmilch
Biochem. Ztschr.
318: 47, 1948
- (3) Ahrens E.H., Harris R.C., MacMahon H.E.
Atresia of the Intrahepatic Bile Ducts
Ped.
8: 628, 1951
- (4) Beneke, R.
Die Entstehung der kongenitalen Atresie der großen Gallenwege
Marburger Universitätsprogramm,
1907
- (5) Benett, D.E.
Problems in Neonatal Obstructive Jaundice
Ped.
33: 735, 1964
- (6) Bessey O.A., Lowry O.A., Brock M.J.
A Method for the rapid Determination of Alkaline Phosphatase with five Millimeters of Serum
J. Biol. Chem.
164: 321, 1946
- (7) Betke, K.
Hämatologie der ersten Lebenszeit
Ergebn. Inn. u. Kdh.
Bd. 9, 437, 1958
- (8) Binder, H.J., Herting D.C., Hurst V., Finch S.C., Spiro H.M.
Tocopherol Deficiency in Man
New Engl. J. Med.
273: No. 24, 1289, 1965
- (9) Binder H.J., Spiro H.M.
Tocopherol Deficiency in Man
Amer. J. Clin. Nutrit.
20: 594, 1967
- (10) Brent R.L.
Persistent Jaundice in Infancy
J. Pediat.
61: 111, 1962

- (11) Breitfellner G.
Die Hypoplasie der intrahepatischen Gallenwege
Zbl. allg. Path.
107: 566, 1965
- (12) Butenandt O.
Hilft die Fermentdiagnostik beim Verschluß-
ikterus operative Fehlindikationen zu vermeiden?
Langenbecks Arch. f. Chir.
327: 613, 1970
- (13) Butenandt O.
Das Verhalten leberspezifischer Fermente
im Serum gesunder und kranker Neugeborener
Stoffwechsel des Neugeborenen, Hippokrates-
Verlag Stuttgart
S. 344, 1970
- (14) Butenandt O.
Das Verhalten der Leucin-Aminopetidase bei
ikterischen Erkrankungen im Säuglingsalter
Münch. Med. Wochenschrift
110. Jhrg., Nr. 9, 532
- (15) Christy R.A., Boley J.O.
The relation of hepatic fibrosis to concentration of bilirubin in the serum in congenital atresia of the biliary tract
Ped.
21: 226, 1958
- (16) Craig J.M., Landing B.H.
Form of hepatitis in neonatal period simulating biliary atresia
A.M.A. Arch. Path.
54: No. 4, 321, 1952
- (17) Darby W.J.
Tocopherol responsive anemias in man
Vitamins & Hormons (NY)
26: 685, 1968
- (18) Dible J.H., Hunt W.E., Pubh W.V., Steingold L., Wood J.H.F.
Foetal and neonatal hepatitis and its sequelae
Journal Path. & Bact.
75: 195, 1954
- (19) Dreesman
Beitrag zur Kenntnis der kongenitalen Anomalien der Gallenwege
Deutsche Zeitschrift für Chirurgie
92: 401, 1908
- (20) Filer L.J., Wright S.W., Manning M.P., Mason K.E.
Absorption of -tocopherol and tocophery esters by premature and full term infants and children in Health and disease
Ped.
8: 328, 1951

- (21) Gellis S.S., Kibrick S.
Giant cell hepatitis versus bile duct
atresia in the neonate
Clin. Pediat.
3: 355, 1964
- (22) Gellis S.S., Craig J.M., Hsia D.Y.
Prolonged obstructive jaundice in infancy
IV. Neonatal Hepatitis
A.M.A. Amer. J. Dis. Child.
88: 285, 1954
- (23) Gispén R.
Hepanosticon Workshop
Dubrovnik
10.-13., 5, 1973
- (24) Ghadimi H., Sass-Kortsak A.
Evaluation of the radioactive Rose-Bengal
test for the differential diagnosis of
obstructive jaundice in infants
New Engl. J. Med.
265: No. 8, 351, 1961
- (25) Gocke D.J., Howes C.
Rapid detection of australia antigen by
counterimmunoelectrophoresis
J. Immunology
104: 1031, 1970
- (26) Goldbloom R.B., Cameron D.
Studies of tocopherol requirements in
health and disease
Ped.
32: 36, 1963
- (27) Gordon H.H., Nitkowsky H.M., Cornblath M.
Studies of tocopherol deficiency in in-
fants and children
I. Hemolysis of erythrocytes in hydrogen
peroxide
Amer. J. Dis. Child.
90: 669, 1955
- (28) Gordon H.H., Nitkowsky H.M., Tildon J.T.
Levin S.
Studies of tocopherol deficiency in in-
fants and children
V. An interim summary
Ped.
21: 673, 1958
- (29) Gordon H.H., De Metry J.P.
Hemolysis in hydrogen peroxide of erythro-
cytes of premature infants. Effect -toco-
pherol.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med.
79: 446, 1952

- (30) Gross R.T., Bracci R., Nathan R.,
Schroeder E., Kochen J.A.
Hydrogen peroxide toxicity and detoxifi-
cation in the erythrocytes of newborn
infants
Blood
29: No. 4, Part 1, 481, 1967
- (31) György P., Cogan G., Rose C.S.
Availability of vitamin E in the newborn
infant
Proc. Soc. Exp. Biol. Med.
81: 536, 1952
- (32) Harris R.C., Andersen D.H., Day R.L.
Obstructive Jaundice in infants with normal
biliary tree
Ped.
13: 293, 1954
- (33) Harris J.H., O'Hara A.E., Koop C.E.
Operative cholangiography in the diagnosis
of prolonged jaundice in infancy
Radiology
71: 806, 1958
- (34) Hays D.M.
Biliary tract anomalies: The utilization
of modern techniques in the differential
diagnosis
California Med.
89: 331, 1958
- (35) Horwitt M.K.
Interrelations between vitamin E and poly-
unsaturated fatty acids in adult men
Vitam. & Hormon (NY)
20: 541, 1962
- (36) Hsia D.Y., Patterson P., Allen F.H.,
Diamon L.K., Gellis S.S.
Prolonged obstructive jaundice in infancy:
I. A general survey of 156 cases.
Ped.
10: 243, 1952
- (37) Hsia D.Y., Gellis S.S.
Prolonged obstructive jaundice in infancy:
III. Liver function tests
A.M.A. Amer. J. Dis. Child.
85: 13, 1953
- (38) Hsia D.Y., Boggs J.D., Driscoll S.G.,
Gellis S.S.
Prolonged obstructive jaundice in infancy:
V. the genetic components in neonatal hepatitis
A.M.A. Amer. J. Dis. Child.
95: 485, 1958

- (39) Jacob H.S., Lux S.E.
Degradation of membrane phospholipids
and thiols in peroxide hemolysis:
Studies in vitamin E deficiency
Blood
32: 549, 1968
- (40) Jendrassik L., Gróf P.
Vereinfachte photometrische Methoden zur
Bestimmung des Blutbilirubins
Biochem. Zeitschr.
297: 81, 1938
- (41) Jösch W., Dubach U.C.
"Urin-Arylamidase"
Z. klin. Chem.
5: 59, 1967
- (42) Karmen A.J., Wroblewski F., La Due J.S.
Transaminase activity in human blood
J. Clin. Invest.
34: 126, 1955
- (43) Kassai M., Yakovac C.
Liver in congenital biliary atresia and
neonatal hepatitis
Arch. Path.
74: 152, 1962
- (44) Kaye R., Koop C.E., Wagner B.M., Picou D.,
Yakovac C.
Needle biopsy - An aid in the differential
diagnosis of the prolonged jaundice in infancy
A.M.A. Amer. J. Dis. Child.
98: 699, 1959
- (45) Klackenburg G.
Kongenitale Gallenwegsatesie mit spät auf-
tretendem Ikterus und Faecesacholie
Ann. Paediat.
164: 145, 1944
- (46) Kove S., Perry R., Wroblewski F.
Diagnosis of neonatal jaundice by patterns
of serum transaminase
A.M.A. Amer. J. Dis. Child.
100: 71, 1960
- (47) Krainin P., Lapan B.
Neonatal hepatitis in siblings - report of
two cases with giant multinucleated liver
cells and fatal termination
J.A.M.A. 160: No. 11, 937, 1956
- (48) Krovetz L.J.
Congenital biliary atresia
I. Analysis of thirty cases with particular
reference to diagnosis
Surg.
47: No. 3, 453, 1960

- (49) Krovetz L.J.
Congenital biliary atresia
II. Analysis of the therapeutic problem
Surg.
47: No. 3, 468, 1960
- (50) Kumate J., Beltrán F., Benavides L., Flores M.A.
Liver function tests in infants with
biliary atresia
Ped.
26: 630, 1960
- (51) Lawson E.E., Boggs J.D.
Long-term follow-up of neonatal hepatitis:
safety and value of surgical exploration
Ped.
53: No. 5, 650, 1974
- (52) Lo S.S., Frank D., Hitzig W.H.
Vitamin E and haemolytic anaemia in pre-
mature infants
A.M.A. Amer. J. Dis. Child.
48: 360, 1973
- (53) Lubin B.H., Baehner R.L., Schwartz E.,
Shohet S.B., Nathan D.G.
The red cell peroxide hemolysis test in the
differential diagnosis of obstructive jaun-
dice in the newborn period
Ped.
48: No. 4, 562, 1971
- (54) Lubin B.H., Shohet S.B.
Alterations in membrane fatty acid turnover
in vitamin E deficient erythrocytes during
exposure to hydrogen peroxide
Ped. Research
4: 466, No. 121 of abstracts, 1970
- (55) Lüders D.
Der 125-J-Bengalrot-Test beim Ikterus mit
Verschlußsymptomatik
II. Oberflächenmessungen mit Szintillations-
sonden beim Kind.
III. Radioaktivitätsmessung von Stuhl und
Urin beim Kind (Exkretionstest)
IV. Vergleich mit anderen Untersuchungen
Z. Kinderheilk.
105: 245, 257, 273, 284, 1969
- (56) Mackenzie J.B.
Relation between serum tocopherol and hemo-
lysis in hydrogen peroxide of erythrocytes
in premature infants
Ped.
13: 346, 1954

- (57) Melhorn D.K., Gross S., Gordon A.L., Leu J.A.
The hydrogen peroxide fragility test and
serum tocopherol level in anemias of various etiologies
Blood
37: No. 4, 438, 1971
- (58) Melhorn D.K., Gross S., Childers G.
Vitamin-E-dependent anemia in the premature infant
I. Effects of large doses of medicinal iron
J. Pediat.
79: No. 4, 569
- (59) Melhorn D.K., Gross S., Childers G.
Vitamin-E-dependent anemia in the premature infant
II. Relationships between gestational age and absorption of vitamin E
J. Pediat.
79: No. 4, 581, 1971
- (60) Melhorn D.K., Gross S., Izant J.
The red cell hydrogen peroxide hemolysis test and vitamin E absorption in the differential diagnosis of jaundice in infancy
J. Pediat.
81: No. 6, 1082, 1972
- (61) Miller M.C., Weintraub I.W.
The diagnostic value of serum leucin aminopeptidase
Canad. Med. Ass. J.
88: 655, 1963
- (62) Moore T.C.
Congenital atresia of the extrahepatic bile ducts
Surg., gyn. and Obstet.
96: 215, 1953
- (63) Myers R.L., Baggenstoss A.H., Logan G.B., Hallenbeck G.H.
Congenital atresia of the extrahepatic biliary tract
Ped.
18: 767, 1956
- (64) Nagel W., Willig F., Schmidt H.
Über die Aminosäurearylamidase-(sog. Leucinaminopeptidase)-Aktivität im menschlichen Serum
Klin. Wschr.
42: 447, 1964

- (65) Nitkowsky H.H., Cornblath M., Gordon H.H.
Studies of the tocopherol deficiency in
infants and children - II. Plasma tocophe-
rol and erythrocyte hemolysis in hydrogen
peroxide
A.M.A. Amer. J. Dis. Child.
92: 164, 1956
- (66) Norman A., Strandvik B.
Excretion of bile acids in extrahepatic
biliary atresia and intrahepatic chole-
stasis of infancy
Act. Paed. Scand.
62: 253, 1973
- (67) Norman A., Strandvik B.
Bile acid excretion after disappearance
of jaundice in intrahepatic cholestasis
of infancy
Act. Paed. Scand.
62: 264, 1973
- (68) Oski F.A., Barness L.A.
Vitamin E deficiency: A previously unrecog-
nized cause of hemolytic anemia in the pre-
mature infant
J. Pediat.
70: 211, 1967
- (69) Paul P.
Gallengangsmißbildung und Rhesusinkompati-
bilität
Acta paediat.
46: 152, 1957
- (70) Porter M., Riley J., Graham H.
Needle biopsy of the liver in infants and
children
J. Pediat.
65: 176, 1964
- (71) Rehbein F., Neumann G.
Angeborene Gallengangsatresie
Kinderärztl. Praxis
25: 78, 1957
- (72) Rose C.S., György P.
Specificity of hemolytic reaction in vitamin
E deficient erythrocytes
Amer. J. Physiol.
168: 414, 1952

- (73) Rosenholtz M.
Use of the histochemical demonstration of
aminopeptidase to distinguish small bile
ducts and hepatic parenchymal cells
Gastroenterology
38: 794, 1960
- (74) Ruebner B.
The pathology of neonatal hepatitis
Amer. J. Path.
36: 151, 1960
- (75) Rumler W.
Über die congen. Gallenwegsatesie z. fam.
Vorkommen und zur Genese dieser Fehlbildung
Arch. Kinderh.
161: 238, 1961
- (76) Rutenburg A.M., Pineda E.P., Goldberg J.A.,
Levitan R., Gellis S.S., Silverberg M.
Serum leucin amino-peptidase - Activity in
normal infants, biliary atresia, and in
other diseases
A.M.A. Amer. J. Dis. Child.
103: 79, 1962
- (77) Schellong G., Wende U.
Mikromethode zur Bestimmung des Serum-Bili-
rubins aus Kapillarblut bei Neugeborenen
Arch. Kinderh.
162: 126, 1960
- (78) Schnug G.E.
Importance of early operation in congenital
atresia of the extrahepatic bile ducts
Ann. Surg.
148: 931, 1958
- (79) Schuhmann H.D.
Zur Behandlung der angeborenen Gallengangs-
atesie
Zentralbl. Chir.
79: 530, 1954
- (80) Sharp H.L., Krivit W., Lowman J.T.
The diagnosis of complete extrahepatic ob-
struction by rose bengal J-131
J. Pediat.
70: No. 1, 46, 1967
- (81) Shojania A.M., Gross S.
Folic acid deficiency and prematurity
J. Pediat.
64: No. 3, 323, 1964

- (82) Shorter R.G., Logan G.B., Bollman J.L.,
Baggenstoss A.H.
Neonatal hepatitis
Staff Meetings of the Mayo Clinic
36: No. 6, 148, 1961
- (83) Silber R., Goldstein B.D.
Vitamin E and the hematopoietic system
Seminars in Hematol.
7: No. 1, 40, 1970
- (84) Silber R., Winter R., Kayden H.J.
Tocopherol transport in the rat erythrocyte
J. Clin. Invest.
48: 2089, 1969
- (85) Silverberg M., Craig J., Gellis S.S.
Problems in the diagnosis of biliary atresia -
a review and consideration of histological
criteria
A.M.A. Amer. J. Dis. Child.
99: 574, 1960
- (86) Smetana H.F., Johnson F.B.
Neonatal jaundice with giant cell transformation
of the hepatic parenchyma
Amer. J. Path.
31: 747, 1955
- (87) Stolkind E.
Congenital abnormalities of the gallbladder
and extrahepatic ducts - A review of 245
reported cases with reports of 31 unpub-
lished cases
Brit. J. Child. Dis.
36: 115, 1939
- (88) Stokes J., Wolman I.J., Blanchard M.C.,
Farquhar J.D.
Fetal hepatitis in the newborn: Clinical
features, epidemiology and pathology
A.M.A. Amer. J. Dis. Child.
82: 213, 1951
- (89) Swenson O., Fisher J.H.
Surgical aspects of liver disease
Ped.
16: No. 1, 135, 1955
- (90) Tappel A.L.
Vitamin E as the biological lipid antioxi-
dant
Vitam. and Hormon. (NY)
20: 493, 1962

- (91) Thaler M.M.
Fetal neonatal cirrhosis: Entity or end result? A comparative study of 24 cases
Ped.
33: 721, 1964
- (92) Thaler M.M., Gellis S.S.
Studies in neonatal hepatitis and biliary atresia
I. Long-term prognosis of neonatal hepatitis
A.M.A. Amer. J. Dis. Child.
116: 257, 1968
- (93) Thaler M.M., Gellis S.S.
Studies in neonatal hepatitis and biliary atresia
II. The effect of diagnostic laparotomy on long-term prognosis of neonatal hepatitis
A.M.A. Amer. J. Dis. Child.
116: 262, 1968
- (94) Thaler M.M., Gellis S.S.
Studies in neonatal hepatitis and biliary atresia
III. Progression and regression of cirrhosis in biliary atresia
A.M.A. Amer. J. Dis. Child.
116: 271, 1968
- (95) Thaler M.M., Gellis S.S.
Studies in neonatal hepatitis and biliary atresia
IV. Diagnosis
A.M.A. Amer. J. Dis. Child.
116: 280, 1968
- (96) Theodor F.
Angeborene Aplasie der Gallenwege verbunden mit Lebercirrhose, durch Operation behandelt
Archiv Kinderheilk.
49: 358, 1908
- (97) Weichselbaum T.E.
Accurate and rapide method for determination of protein in small amounts of blood serum & plasma.
Amer. J. Clin. Path.
10: 40, 1946
- (98) Weidenbaum W.
Betrachtungen zur Vor- und Nachbehandlung der Gallengangsatresie
Zentrbl. Chir.
80: 493, 1955

- (99) White W.E., Welsh J.S., Darrow D.C.,
Holder T.M.
Pediatric application of the radioiodine
(J-131) rose bengal method in hepatic and
biliary system disease
Ped.
32: 239, 1963
- (100) Wroblewski F., and La Due J.S.
Serum-Glutamic Oxalacetic transaminase acti-
vity as an index of liver cell injury
Ann. Int. Med.
43: 345, 1955
- (101) Yllpö A.
Zwei Fälle von kongenitalem Gallengangsver-
schluß. Fett- und Bilirubin-Stoffwechseler-
suche bei einem derselben.
Zeitschft. f. Kinderheilk.
9: 319, 1913

Herrn Professor Dr. med. Klaus Betke danke ich für die Überlassung des Themas und die freundliche Anleitung zu dieser Arbeit.

Herrn Professor Dr. med. C. W. Hecker danke ich für die bereitwillige Zur-Verfügung-Stellung der von mir untersuchten Säuglinge, Herrn Privat-Dozent Dr. med. Klaus Schöber, Herrn Dr. med.

T. P. Sanguansermsi und vielen anderen, nicht namentlich genannten, in den Laboratorien der Kinderklinik Tätigen für die Einführung in die Labor-methoden und die gute Zusammenarbeit.

Lebenslauf

Ich wurde am 28.5.1948 als Sohn des Schreinermeisters Josef Schneider und seiner Ehefrau Barbara, geb. Gerblinger, in Wertingen/Schwaben geboren.

Von Herbst 1954 bis Sommer 1959 besuchte ich die Volksschule in Wertingen. Im Herbst 1959 wechselte ich zum Reuchlin-Gymnasium in Ingolstadt über, wo ich im Sommer 1968 das Abitur ablegte.

Ich immatrikulierte mich im Herbst 1968 an der Ludwig-Maximilians-Universität München, Fachrichtung Humanmedizin, und bestand nach elfsemestrigem Studium die Ärztliche Prüfung im Sommersemester 1974.

Die Approbation erhielt ich am 18.11.1975 nach zwölfmonatiger Medizinalassistententätigkeit im Kreiskrankenhaus Altötting, im Katharinenhospital Stuttgart und in der Frauenklinik der TU München.

